

Editorial**El grupo de trabajo de ética de la SENPE**J. Álvarez Hernández¹, J. M. Moreno Villares², y J. M. Culebras³¹Coordinadora del Comité Científico y Educacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). ²Coordinador del Grupo de Ética. ³Director de Nutrición Hospitalaria. España.

La Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) es una sociedad multidisciplinar formada por profesionales reunidos en torno a la Nutrición Clínica. Los Grupos de Trabajo constituyen uno de los ejes que vertebran la actividad corporativa de la Sociedad. Son un lugar de encuentro que permite amplificar las voces de sus componentes, los socios de SENPE, que con toda generosidad dedican su tiempo al servicio de los objetivos del grupo al que pertenecen. En la mayoría de las ocasiones los objetivos son muy concretos analizando temas de interés clínico, de investigación, de formación y de gestión, así como estandarizando medidas de la práctica clínica, elaborando documentos de consenso en sinergias con otras sociedades, definiendo un posicionamiento institucional en una determinada cuestión etc. En definitiva, siendo útiles a los miembros de nuestra sociedad científica y, porque no decirlo, a la sociedad civil.

El Grupo de Ética es uno de los que tiene más años de vigencia. Sus coordinadores han pretendido y pretenden conseguir interesar e implicar, a un mayor número de miembros de SENPE, en el desarrollo de sus actividades. Pero, ¿tiene sentido la existencia de un Grupo de Trabajo de Ética en SENPE? En nuestra opinión, lo que es impensable es que no exista.

Nuestra sociedad científica crece sin ser ajena a los cambios socioculturales. Cambios, que han modificado nuestro escenario asistencial. La relación médico-enfermo, tradicionalmente hipocrática y lineal, se ha ido transformando en una relación de equilibrio entre tres partes, a saber, el paciente, la familia o sustitutos, y terceras partes representadas por la administración, las aseguradoras, el sistema judicial, etc., y que podríamos representar como los vértices de un triángulo equilátero.

En el año 2006 se dedicó el III Foro SENPE a los aspectos éticos en el soporte nutricional especializado¹, y en los tres últimos años otros tres artículos

publicados en Nutrición Hospitalaria han recogido tanto los resultados de encuestas entre personal sanitario, miembros² o no de la SENPE³, como una conferencia pronunciada en un Congreso Nacional⁴. Muestras indudables del interés que la Bioética suscita en el seno de SENPE.

Los miembros de esta sociedad somos profesionales sanitarios, que podemos vernos implicados en situaciones conflictivas, relacionadas con la toma de decisiones sobre iniciar o retirar un soporte nutricional específico en una circunstancia vital concreta. No hay más que visitar la hemeroteca y revisar casos como el de Terry Schiavo, para hacerse una idea de cuales son algunos de los conflictos relacionados con esta materia y cómo impactan en la opinión pública cuando trascienden del ámbito sanitario.

Las decisiones sobre el inicio o la retirada de las medidas de soporte vital son más habituales y debatidas en la actualidad, tienen consecuencias para el enfermo, su familia y la sociedad, y reflejan valores de la sociedad en la que vivimos. Dentro de estas medidas, no solo está el soporte ventilatorio, la conservación de las funciones renal y circulatoria, sino que hay que resaltar la importancia de la hidratación y la nutrición. Los estudios nos muestran que más del 80% de los individuos que viven en los países industrializados fallecen en un centro hospitalario, y al menos un 70% lo hacen después de un periodo de un mes o más de incapacidad mental. Estas son algunas de las manifestaciones de cómo ha cambiado nuestro escenario socio-sanitario. La posibilidad de que nos veamos envueltos en una situación controvertida, en un conflicto ético, es probablemente ahora más frecuente que hace unos años.

Además, desde la Sociedad debemos velar por el correcto desarrollo de los estudios de investigación en Nutrición Clínica, debemos asegurarnos de difundir y posibilitar que sea respetado el Convenio de Oviedo (Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina)⁵, con el fin de que todos podamos realizar nuestra labor asistencial e investigadora, con rigor técnico y de una manera éticamente correcta.

En nuestra opinión, el Grupo de Ética de SENPE debe contribuir a la formación de sus socios en esta

Correspondencia: Julia Álvarez Hernández.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
28805 Alcalá de Henares. Madrid.
E-mail: julia.alvarez@telefonica.net

Recibido: 16-III-2010.
Aceptado: 5-IV-2010.

materia y ofrecer herramientas de ayuda en la práctica clínica que faciliten la toma de decisiones. Junto con el grupo NADYA colaboramos en la elaboración de los consentimientos informados relativos a la realización de técnicas de sondaje, ostomías del tubo digestivo, y a la administración de la nutrición enteral y parenteral. En este el número de la revista hemos querido resumir un pequeño compendio de términos específicos, utilizados frecuentemente en el ámbito de la bioética, con el objetivo de sensibilizar y formar al colectivo sanitario en lenguaje de la ética clínica.

Esperamos que ésta y futuras aportaciones de los miembros del grupo consigan atraer a más socios dispuestos a colaborar. La diversidad es siempre enriquecedora en el ámbito técnico pero es imprescindible en el ámbito humano.

Referencias

1. García de Lorenzo A, Barbero J, Castaño A y cols. Conclusiones del III Foro de Debate SENPE. Soporte nutricional especializado: aspectos éticos. *Nutr Hosp* 2006; 21: 300-2.
2. Moreno Villares JM, Álvarez Hernández J, García de Lorenzo Mateos A y grupo de ética de SENPE. Encuesta sobre aspectos éticos en Nutrición Artificial Domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22: 38-45.
3. Valero Zanuy MA, Álvarez Nido R, García Rodríguez P, Sánchez González R, Moreno Villares JM, León Sanz M. ¿se considera la hidratación y la nutrición artificial como un cuidado paliativo? *Nutr Hosp* 2006; 21: 680-5.
4. Del Cañizo Fernández-Roldán A. Nutrición en el paciente terminal. Punto de vista ético. *Nutr Hosp* 2005; 20: 88-92.
5. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, promulgado en Oviedo el 4 de abril de 1997 (publicado en el BOE el 20 de noviembre de 1999 y corregido en el BOE el 11 de noviembre de 1999).

Revisión

Dietary fiber and its interaction with drugs

A. González Canga, N. Fernández Martínez, A. M.^a Sahagún Prieto, J. J. García Vieitez,
M.^a J. Díez Liébana, R. Díez Láiz and M. Sierra Vega

Área de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Veterinaria. Universidad de León. Spain.

Abstract

As the intake of purified dietary fibers is increasing in the society, it is necessary to know how these fibers interact with simultaneously administered drugs, in order to ensure adequate therapeutic effects, minimizing the risk for adverse effects. This paper reviews the literature on the interactions between different types of purified fibers and several drugs.

(Nutr Hosp. 2010;25:535-539)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4610

Key words: *Dietary fiber. Drugs. Interaction.*

The bioavailability of orally administered drugs depends on the processes of absorption and plasma clearance, which can be affected by the presence of certain dietary components in the gastrointestinal tract.^{1,2}

The information on the effect of food on drug absorption has increased during the past recent years. Nevertheless, it is not easy to assess to what extent they contribute to changes in the bioavailability of drugs, in treatment failures and toxicity. Thus, small changes in bioavailability may be clinically unimportant in the case of drugs with wide therapeutic index, but can have serious consequences particularly with drugs that have low therapeutic index or steep-dose response curves.^{1,4}

It has been shown that food can decrease, delay, increase or accelerate the absorption of different drugs. Food can influence the absorption of drugs by different

LA FIBRA DIETÉTICA Y SU INTERACCIÓN CON LOS FÁRMACOS

Resumen

El uso, cada vez más frecuente, de distintos tipos de fibra dietética en la población hace necesario conocer cómo interaccionan dichas fibras con los fármacos empleados simultáneamente, para garantizar un adecuado efecto terapéutico y minimizar la posibilidad de aparición de efectos adversos. En el presente trabajo se revisan las publicaciones relativas a las interacciones entre distintos tipos de fibras dietéticas purificadas y fármacos.

(Nutr Hosp. 2010;25:535-539)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4610

Palabras clave: *Fibra dietética. Fármacos. Interacción.*

mechanisms. Thus, during digestion, the increase of splanchnic blood flow tends to *enhance the absorption* of the medicinal product, as the intestinal absorption depends on blood flow at the absorption site.¹

On the other hand, food can also *decrease the absorption* of drugs by several mechanisms, such as altered gastric emptying rate resulting from food intake, the relatively rapid movement through the intestines as a result of increased peristalsis and/or alteration of the enterohepatic circulation.^{1,3} In addition, food can act as a physical barrier, thereby preventing drug access to the absorptive surface of the gastrointestinal mucosa.^{4,6}

Several papers reviewed the influence of different food components on the Pharmacokinetics and / or the clinical effect of several drugs.⁷⁻¹² The present paper reviews the literature concerning interactions between drugs and different types of purified dietary fibers (for an extensive information about dietary fiber see Rojas¹³ and Escudero y González¹⁴).

The increasing intake of purified fibers in the treatment of diseases such as diabetes, hypercholesterolemia, chronic constipation or obesity, makes it necessary to know how these fibers interact with drugs used simultaneously in the treatment of these diseases. However, these studies are scarce, and their results variable. Most studies suggest that fiber interacts with drugs, while others did not find any interaction.

Correspondence: M.^a Nelida Fernández Martínez.

Área de Farmacología.
Departamento de Ciencias Biomédicas.
Facultad de Veterinaria.
Universidad de León.
Campus de Vegazana, s/n.
24071 León. España.
E-mail: mnferm@unileon.es

Recibido: 1-X-2009.

Revisado: 28-XI-2009.

Aceptado: 30-XI-2009.

Interactions with drugs acting on the nervous system

In 1990, it was reported that when a patient being treated with lithium ingested ispaghula husk (2 teaspoons daily), blood levels of the drug decreased (48%), recovering the normal blood values after ispaghula husk was discontinued.¹⁵ Similar results were obtained in another study, that showed that this fiber reduced the absorption of lithium (in this case 14%), in 6 healthy volunteers.¹⁶

In 1992, it was observed that, after commencing a high fiber diet (different fiber supplements), 3 patients became refractory to treatment with tricyclic antidepressants (amitriptyline, doxepin and imipramine), coinciding with a decrease in the serum levels of these drugs. The removal of fiber intake led to the recovery of the normal serum levels of the antidepressants and the clinical improvement of the patients.¹⁷

On the other hand, a study conducted in 4 healthy volunteers concluded that the ingestion of a single dose of 200 mg of carbamazepine and 3.5 g of ispaghula husk resulted in subclinical concentrations of the drug and the reduced bioavailability of the compound was attributed to the fiber.¹⁸

A beneficial interaction was documented with an insoluble fibre and levodopa, a drug used for the treatment of Parkinson's disease. Consumption, for two months, of a dietary supplement fiber (bran of wheat, pectin and dimethylpolyoxylhexane; 28 g) with the usual dose of levodopa (525 mg daily) led to an elevation of levodopa plasma levels, especially at 30 and 60 minutes after oral intake. Also, in all patients, the severity of constipation improved significantly, as well as motor coordination. The authors suggested that this was due to the acceleration of drug absorption by shortened gastric emptying and increased gastrointestinal motility caused by the consumption of dietary fiber.¹⁹

One of the most frequent autonomic disorders in Parkinson's patients is constipation. Fiber therapy could be employed to reduce the symptoms of gastrointestinal motility disorders because fiber intake regulates stool transit in the small and in the large intestine. However, it is important to know if fiber administration could modify levodopa concentrations, because the onset of dyskinesias is related with the pharmacokinetics of the compound. In this way, an experimental study was carried out in rabbits to evaluate the influence of *Plantago ovata* husk in the pharmacokinetics of levodopa after a single administration of the drugs. Levodopa was administered alone at a dose of 20 mg/kg and with carbidopa (5 mg/kg), as it is usual in daily treatment. Fiber was given immediately before levodopa administration at two different doses: 100 mg/kg and 400 mg/kg. Fiber administration can reduce severity of dopamine mediated gastrointestinal and cardiovascular adverse effects by providing lower levodopa maximum concentrations (C_{max}) and also provide a more uniform response by maintaining plasma con-

centrations in a narrower range, when levodopa was administered alone²⁰ and in the presence of carbidopa.²¹ A further study was carried out using repeated doses (during 7 and 14 days), and it was found that there was an improvement in the extent of levodopa absorbed with higher final concentrations and that levodopa elimination was slower with the administration of *Plantago ovata* husk.²²

Other studies, however, could not demonstrate an interaction. Thus, it was shown that when 6.8 g of ispaghula husk were ingested with 1000 mg of carbamazepine the absorption of the compound did not change.²³

Another study evaluated the influence of citrus pectin (14 g) on the Pharmacokinetics of valproic acid (500 mg; single dose) in healthy individuals.²⁴ These authors indicated that the fiber did not affect the absorption rate nor the amount of drug absorbed.

Interactions with lipid lowering drugs

In 29 hypercholesterolemic patients, gemfibrozil was administered alone (900-1,200 mg/day) or with guar gum (15 g/day) and it was observed that this combined therapy resulted in a higher lipid-lowering effect as compared to the effect of each separate compound. After 3 months of therapy, the decreases in total and LDL cholesterol levels were, respectively, 27 and 39% (combination therapy) and 14 and 10% (when using gemfibrozil alone). Furthermore, the HDL/LDL ratio was increased by 95 and 72%, respectively.²⁵

In other studies, the interaction between dietary fiber and ion exchange resins (bile acid sequestrants) was investigated. Thus, one study²⁶ compared the efficacy of ispaghula husk (5 g), cholestipol (5 g) and combination of both (ispaghula Husk: 2.5 g + cholestipol: 2.5 g) to reduce cholesterol levels in 121 patients (with moderate hypercholesterolemia) treated 3 times daily during a period of 10 weeks. Higher decreases in cholesterol were achieved with the combination therapy (18.2% compared with 6.1 and 10.6%, respectively, for the fiber and the drug alone). According to the authors, this would result in a lower dose of the drug, and, consequently, in less adverse effects, as it could be constipation. Moreover, in cholesterol-fed hamsters, greater decreases in LDL cholesterol levels were found in animals receiving cholestyramine (1%) with psyllium (4%) than in hamsters that received the drug alone (55 and 33%, respectively).²⁷

Another work evaluated the interaction between lovastatin, a cholesterol-lowering agent, and pectin, a fiber with known efficacy in lowering the LDL fraction of cholesterol. For a period of 4 four weeks, provided 15 g of pectin were administered daily to 3 patients that were ingesting 80 mg of lovastatin daily, and it was found that LDL levels increased 12, 52 and 58%, respectively. In all patients, LDL levels, measured 4 weeks after discontinuing the ingestion of the fiber,

were similar to the pretreatment values. These results were explained by the capacity of pectin to reduce the intestinal absorption of lovastatin.²⁸

Interactions with oral hypoglycaemic agents

Shima et al.²⁹ determined, during a 6 hour period, the plasma concentration of sulphonylurea in 9 healthy volunteers who took 2.5 mg of glibenclamide together with 3.9 g of glucomannan, comparing the data obtained with the values found in the same individuals, who received the same dose of the hypoglycaemic agent, but not the fiber. The ingestion of glucomannan lowered (50%) the plasma concentration of glibenclamide at 30, 60, 90, 120 and 150 minutes. The authors suggested that glucomannan may influence the intestinal absorption of glibenclamide, diminishing the bioavailability of the drug.

In a later study,³⁰ the influence of a different fiber (guar gum) on the Pharmacokinetics of metformin, another hypoglycaemic drug, was evaluated. Thus, 10 g of guar gum were coadministered with 1.7 g of metformin to 6 healthy volunteers. It was shown that the absorption of the drug was delayed and that metformin plasma levels (determined during 6 hours) were lower (40%) compared with the administration of the compound alone (0.66 and 1.03 mg / ml, respectively). The investigators concluded that this combined intake could lead to a decrease in antihyperglycemic action of metformin.

Other authors, however, found no interaction between dietary fiber and hypoglycemic agents. Thus, in a study conducted in 10 healthy persons that received a single dose of 2.5 mg glipizide alone or with 4.75 g of guar gum, it was indicated that neither the AUC_{0-8h} of the drug, nor the insulin and glucose levels (calculated during 3 hours after ingestion) differed between the two experimental protocols. The authors stated that this fiber does not deteriorate the absorption of glipizide and this lack of effect was attributed to the complete absorption of the drug.³¹

In addition, this fiber (guar gum, 5 g) ingested with glibenclamide (3.5 mg) did not interfere with the absorption of the drug in 9 diabetic patients.³²

Interactions with drugs acting on the cardiovascular system

In a study conducted in 10 healthy volunteers that were given digoxin with guar gum, it was demonstrated that the fiber reduced the absorption of digoxin by, approximately, 16%.³³

In another study,³⁴ in 16 healthy volunteers, the intake of 11 g of wheat bran with 0.4 mg of digoxin decreased AUC_{0-24h} of the drug about 7%, but did not modified the values of C_{max} , t_{max} , or the amount detected in urine during 24 hours. Given these findings, it was

suggested that this reduction would not be clinically important. Similar results were obtained in another trial³⁵ that determined the steady state concentrations of digoxin in 30 elderly patients that received the drug for 4 weeks, alone or with fiber (wheat bran or ispaghula husk). The addition of wheat bran lowered digoxin plasma levels (at 2 weeks but not at 4 weeks), although the concentrations remained within the therapeutic range. With ispaghula husk, no interference was observed.

Fassihi et al.³⁶ investigated the influence of an insoluble fiber (cellulose aqueous dispersion, 15 g) on the oral absorption of theophylline (200 mg), administered to 4 four healthy volunteers, and concluded that there was no interaction between both compounds.

Interactions with hormones

In 1993, it was reported that the intake of different fiber supplements (oat bran, soy fiber and ispaghula husk) decreased the bioavailability of levothyroxine in 13 hypothyroid patients, through a mechanism involving nonspecific adsorption of the drug to the fibers. Increased intake of dietary fiber may account for the need for larger than expected doses of this drug.³⁷

Chiu and Sherman³⁸ measured the absorption of levothyroxine (600 g) with and without the simultaneous ingestion of ispaghula husk (3.4 g). After finding that the amount of drug absorbed, during the first 6 hours after ingestion, decreased only 9%, they concluded that this fiber is not likely to cause malabsorption of levothyroxine.

On the other hand, Fernández et al.⁶ carried out a study in female rabbits, to evaluate if the pharmacokinetics of ethinyloestradiol (administered by the oral route at a dose of 1 mg/kg) was modified by the administration of two commercial fibers containing a high percentage of insoluble fiber [product A: wheat bran (76,5%), fruit fiber (12%) and guar gum (2%); product B: *Plantago ovata* seeds (65%) and *Plantago ovata* husk (2,2%)]. These authors showed that the extent of ethinyloestradiol absorbed decreased between 29% and 35%, respectively, when it was administered with product A and product B, respectively. No other absorption and elimination parameter was modified except C_{max} , which was lower in the presence of the 2 fibers. To explain the results, it was suggested that the fiber acts as a mechanical barrier that avoids the access of the compound to the intestinal surface, lowering its absorption and shortening the duration of action.

In a similar study, García et al.³⁹ evaluated the influence of 2 soluble fibers (guar gum and psyllium) on the pharmacokinetics of this estrogen, when they were administered together to female rabbits by the oral route. In this study, all animals received 1 mg/kg of ethinyloestradiol, alone in the control group and with 3.5 g of guar gum or psyllium in the other 2 groups. When guar gum was administered, the results were

similar to those found in the previous study,⁶ there was a decrease in AUC (35,6%) and in C_{max} (32,2%) without variations in t_{max} (time to reach the maximum concentration), suggesting that these fibers have a similar mechanism of action. When psyllium was administered, the extent of ethinylestradiol absorbed increased slightly (AUC was a 4,5% higher) and the rate of absorption was slower.

In a further study, these authors established the influence of glucomannan (1,5 g), a soluble fiber with an extraordinarily high water-holding capacity, forming highly viscous solutions when dissolved in water, in the oral bioavailability of ethinylestradiol, when administered to female rabbits in two different dosage forms: enteric capsules and dispersed in water. The administration of glucomannan dispersed in water caused a reduction in the extent of estrogen absorbed (C_{max} was 1.4 times lower and AUC 1.9 times lower) without modifying the rate of absorption. However, after the administration of fiber in enteric capsules, AUC and C_{max} are higher (4.1 and 7.8 times, respectively) than when the estrogen was administered alone and also there is a delay in t_{max} (20 min). The authors indicated that the changes in the pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol could be explained by a modification in the enzymes that metabolize this compound in the gastrointestinal tract or by an improvement in its transcellular absorption.⁴⁰

Interactions with antimicrobial drugs and chemotherapeutic agents

On the other hand, in a study carried out with 10 healthy volunteers who simultaneously received penicillin and guar gum, it was found that the pharmacokinetic parameters representative of drug absorption were altered, with lower values of C_{max} and AUC (25 and 28%, respectively).³³

A recent investigation, performed in 64 patients with uncomplicated diverticular disease that were given fiber (bran: 20 g/day for 14 days) and rifamixin (1200 mg/day) concluded that the administration of the drug improves the benefits of dietary fibre by preventing its bacterial degradation.⁴¹

The interaction between dietary fiber and methotrexate, a compound used in chemotherapy with known adverse toxic reactions, was also studied. Thus, diets enriched with soluble (pectin) and insoluble fiber (cellulose) were given to rats previously injected methotrexate. The addition of fiber did not lessen toxicity symptoms, such as anorexia or diarrhea.⁴²

Other interactions

Finally, the influence of guar gum ingestion (15 g) on the absorption of paracetamol, hydrochlorothiazide and cimetidine (500, 50 and 300 mg, respectively) was stud-

ied in dogs. Both the rate and extent of paracetamol and hydrochlorothiazide absorption were significantly decreased with fiber consumption (reduction in C_{max} of 65 and 59% respectively, and AUC of 28 and 35% respectively). In the case of cimetidine significant differences were only detected in C_{max} , that decreased 62%.⁴³

References

1. Welling PG. Influence of food and diet on drug absorption. *J Pharmacokinet Biochem* 1977; 5: 291-334.
2. Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutr Rev* 1995; 53: 271-82.
3. Yamreudeewong W, Hennen NE, Fazio A. Drug-food interactions in clinical practice. *J Family Pract* 1995; 40: 376-84.
4. Cardona D. Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 1999; 14: 129S-140S.
5. Delgado O, Puigventos F, Serra J. Administración de medicamentos por vía oral. *Med Clin* 1997; 108: 426-35.
6. Fernández N, Díez MJ, Terán MT, García JJ, Calle AP, Sierra M. Influence of two commercial fibers in the pharmacokinetics of ethinylestradiol in rabbits. *J Pharm Exp Therap* 1998; 286: 870-4.
7. D'Arcy PF. Nutrient-drug interactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1995; 14: 233-54.
8. Gauthier I, Malone M. Drug-food interactions in hospitalised patients. *Drug Safety* 1998; 18: 383-93.
9. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 213-55.
10. Maka DA y Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *Adv Pract Acute Grit Care* 2000; 11: 580-9.
11. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62: 1481-502.
12. Fujita KI. Food-drug interactions via human cytochrome P4503A (CYP3A). *Drug Metab Drug Interact* 2004; 20: 195-217.
13. Rojas E. La fibra dietética. En: Rojas E, ed. Los carbohidratos en nutrición humana. Madrid: Aula Médica, 1994, pp. 121-37.
14. Escudero E, González P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* 2006; 21: 61-72.
15. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990; 17: 335.
16. Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. [Probable interaction of psyllium and lithium]. [Artículo en francés]. *Therapie* 1990; 45: 358-60.
17. Stewart DE. High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 438-40.
18. Etman MA. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 1901-6.
19. Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, Vega L y Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 375-80.
20. García JJ, Fernández N, Carriedo D et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa I: experimental study of the pharmacokinetic interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 497-503.
21. Fernández N, Carriedo D, Sierra M et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa II: experimental study of the pharmacokinetic interaction in the presence of carbidopa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 505-9.
22. Díez MJ, García JJ, Prieto C, Fernández N, Sahagún A, Sierra M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. *J Neurol Sci* 2008; 271: 15-20.
23. Ettinger AB, Shinnar S, Sinnett MJ, Moshe SL. Carbamazepine-induced constipation. *J Epilepsy* 1992; 5: 191-3.
24. Issy AM, Lanchote VL, De Carvalho D, Silva HC. Lack of kinetic interaction between valproic acid and citrus pectin. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 516-20.

25. Tuomilehto J, Silvasti M, Manninen V, Uusitupa M, Aro A. Guar gum and gemfibrozil: an effective combination in the treatment of hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1989; 76: 71-7.
26. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P et al. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995; 123: 493-9.
27. Turley SD, Daggy BD, Dietschy JM. Effect of feeding psyllium and cholestiramine in combination on low density lipoprotein metabolism and fecal bile acid excretion in hamster with dietary-induced hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 71-9.
28. Richter WO, Jacob BG, Schwandt P. Interaction between fibre and lovastatin. *Lancet* 1991; 338: 706.
29. Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. *Horm Metab Res* 1983; 15: 1-3.
30. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm Metabol Res* 1989; 21: 81-3.
31. Huupponen R, Karhuvaara S, Seppälä P. Effect of guar gum on glipizide absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 717-9.
32. Uusitupa M, Sodervik H, Silvasti M, Karttunen P. Effects of a gel forming dietary fiber, guar gum, on the absorption of glibenclamide and metabolic control and serum lipids in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 153-7.
33. Huupponen R, Seppälä P, Ilisalo E. Effect of guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 279-81.
34. Johnson BF, Rodin SM, Hoch K, Secar V. The effect of dietary fiber on the bioavailability of digoxin in capsules. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 487-90.
35. Nordström M, Melander A, Robertsson E y Steen B. Influence of wheat bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric in-patients. *Drug Nutr Interact* 1987; 5: 67-9.
36. Fassihi AR, Dowse R y Robertson SD. Effects of dietary cellulose on the absorption and bioavailability of theophylline. *Int J Pharmaceutics* 1989; 41: 369-72.
37. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 857-9.
38. Chiu AC, Sherman SI. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. *Thyroid* 1998; 8: 667-71.
39. García JJ, Fernández N, Diez MJ et al. Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol. *Contraception* 2000; 62: 253-7.
40. González A, Fernández N, Sahagún AM et al. Effect of glucomannan and the dosage form on ethinylestradiol oral absorption in rabbits. *Contraception* 2004; 70: 423-7.
41. D'Incà R, Pomerri F, Vettorato MG et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25: 771-9.
42. Funk MA, Baker DH. Effect of fiber, protein source and time of feeding on methotrexate toxicity in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1673-83.
43. Reppas C, Eleftheriou G, Macheras P, Symillides M, Dressman JB. Effect of elevated viscosity in the upper gastrointestinal tract on drug absorption in dogs. *Eur J Pharm Sci* 1998; 6: 131-9.

Artículo especial

Formación en Nutrición: de la universidad a la especialidad

A. García de Lorenzo, J. A. Rodríguez Montes, J. M. Culebras, J. Álvarez, F. Botella, D. Cardona, A. De Cos, P. García Peris, A. Gil, A. Martí, C. Pérez-Portabella, M. Planas, S. Ruiz-Santana, G. Russolillo y J. Salas

Foro de debate de SENPE. España.

Resumen

De cara a las nuevas normas del Espacio Europeo de Educación Superior en su relación con los estudios de nutrición tanto en los diferentes grados (medicina, farmacia, nutrición, enfermería) como en el postgrado, se estructura el VIIº FORO Abbott-SENPE. Se efectúa una reflexión multiprofesional y multidisciplinar sobre la actual situación de la formación universitaria en nutrición, sus posibilidades y límites. También se valora el papel de la formación continuada, del sistema de residencia, de los másteres y de las sociedades científicas. Se concluye en instar a las autoridades académicas, a la Comisión Nacional de Especialidades, a los responsables de formación continuada y a las sociedades científicas a reflexionar sobre la importancia de los estudios relacionados con la nutrición, alimentación y dietética tanto en el pregrado como en el postgrado y a implementarlos y desarrollarlos en sus áreas de influencia.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:540-542)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4753

Palabras clave: *Formación. Nutrición. Pregrado. Postgrado.*

Introducción

La Unión Europea (EU) ha creado el Espacio Europeo de Educación Superior (EEES) como unidad en lo esencial de la enseñanza superior, lo que permitirá el intercambio de alumnos, profesores y personal auxiliar de servicios (PAS) entre los países de la Unión.

Por otra parte se debe tener en cuenta que el EEES no supone la existencia de un único sistema docente para toda Europa, sino que por el contrario, permite mantener una diversidad enriquecedora siempre que se mantengan los mínimos esenciales comunes. Las normas emanadas de la UE pretenden armonizar las enseñanzas de educación superior y mejorar y actualizar el sistema docente. Su aplicabilidad en nuestro medio debe-

Correspondencia: A. García de Lorenzo.
E-mail: agdl@telefonica.net

Recibido: 26-III-2010.
Aceptado: 5-IV-2010.

EDUCATION ON NUTRITION: FROM THE UNIVERSITY TO SPECIALIZED CARE

Abstract

The 7th Abbott-SENPE Forum is structured facing the new regulations of the European Space of High Education regarding the studies on Nutrition in the different degrees (Medicine, Pharmacology, Nutrition, Nursing) and post-doctoral education. A multi-professional and multidisciplinary discussion on the current situation of university education on nutrition, and its capabilities and limitations, is carried out. The value of the role of continuous medical education, the in-house training programme, masters, and of scientific societies is also assessed. It is concluded that there is a need to urge academic authorities, the National Commission of Medical Specialties, the persons in charge of continuous medical education, and scientific societies of the importance of the studies relating to nutrition, feeding, and dietetics at both pre-graduate and post-graduate educational levels, and to implement and develop these studies in their areas of influence.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:540-542)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4753

Key words: *Education. Nutrition. Pre-graduate. Post-graduate.*

ría potenciar tanto la formación como el número de docentes.

Estructura de las enseñanzas en el EEES

- El *curriculum* se orienta a la adquisición de competencias y no sólo a la de conocimientos e información ("saber, conocer y saber hacer").
- En las ciencias de la salud se establecerá un contacto precoz del alumno con la realidad clínica, lo que requerirá un grado de integración entre las disciplinas básicas y clínicas.
- La carga curricular se mide en ECTS (*European Credit Transfer System*) que valora todo el tiempo dedicado al aprendizaje, tanto presencial como no presencial.
- Un crédito ECTS corresponde a 25-30 horas dedicadas al aprendizaje.
- Un curso académico completo consta de 60 ECTS (40 semanas de 1,5 créditos semanales).

- Una clase teórica de 1 hora supone 3 de trabajo (1 hora presencial y 2 horas de estudio).
- Una clase práctica de 1 hora supone 2 horas de trabajo (1 hora presencial y 1 hora de estudio).
- El procedimiento de evaluación estará centrado en la adquisición de competencias (“saber hacer”).

En el sistema de educación superior la Unión Europea contempla dos niveles¹:

- Un primer nivel, o de Grado (enseñanzas de primer ciclo), de 4 años (240 ECTS).
- Un segundo nivel, o Postgrado, que comprende el segundo ciclo (Máster o Maestría) y el tercer ciclo (Doctorado).

Por otra parte debemos recordar que en Ciencias de la Salud se aconseja:

- Un cierto grado de integración entre las disciplinas básicas y clínicas.
- Orientar el *currículum* a la adquisición de competencias mediante métodos activos.
- Evitar repeticiones o redundancias, así como enseñanzas no relevantes

Motivos de la adaptación de la titulaciones al EEES

- Importancia de la Nutrición en la salud.
- La sociedad demanda alimentos seguros, saludables y con efectos beneficiosos.
- Los avances en el campo de los alimentos han motivado a legisladores y académicos a adaptar los programas formativos actuales de la Nutrición y áreas relacionadas al EEES.
- Oportunidad para regular la educación en este área, que afecta a médicos, farmacéuticos, enfermeras, científicos, dietistas y nutricionistas.
- Esfuerzo de integración y colaboración ya que los nutricionistas, dietistas y científicos ejercen, o puede ejercer, conjuntamente en las áreas administrativa, clínica, salud pública o comunitaria, marketing e investigación.

Formación en el Pregrado

Históricamente, la formación en nutrición ha tenido escasa relevancia en los estudios de pregrado en medicina y enfermería e insuficiente relevancia en los de farmacia.

El EEES ha contribuido en el campo de la Nutrición, Alimentación y Dietética a:

- Establecer competencias académicas dentro de las enseñanzas en estas materias (estas competencias deberán ser evaluadas).
- La consolidación de un nuevo Grado en Nutrición Humana y Dietética.
- La homogeneización de los niveles de formación y de las competencias a alcanzar en nutrición entre los diferentes países.

Situación actual del conocimiento de Alimentación, Nutrición y Dietética en las nuevas titulaciones:

- *Medicina*: desgraciadamente, no habrá una materia específica que abarque todas las competencias en alimentación, nutrición y dietética. Algunas facultades tendrán una asignatura específica y en otras las competencias quedarán dispersas y diluidas entre otras materias.
- *Farmacia*: se prevé que la formación suponga un 2-3% de los créditos totales. La docencia estará adscrita preferentemente al área de Nutrición y Bromatología.
- *Enfermería*: no existe mención específica en el programa docente (solo formación básica común).
- *Nutrición Humana y Dietética*: eleva a Grado (240 ECTS) la diplomatura hasta ahora existente.

Formación en el Postgrado

• *Residencia*: dentro del programa MIR, solo la especialidad de Endocrinología y Nutrición incluye la obligatoriedad de formar a los residentes en nutrición durante un periodo de 6 meses. Por otra parte, el programa FIR también contempla, de forma obligatoria, la rotación de estos residentes por nutrición durante el mismo periodo de tiempo

• *Formación Continuada*: la formación en Alimentación, Nutrición y Dietética debe de ser asumida como un procedimiento operativo de las Unidades de Nutrición, definiéndose Planes de Formación dirigidos tanto a la formación interna como al entorno hospitalario. Esta formación debe ser acreditada, en sus vertientes discente y docente, lo que contribuirá a enmarcar a las Unidades de Nutrición Clínica y Dietética en un Sistema de Gestión de la Calidad.

• *Maestrías o másteres*: Existirán másteres oficiales que deberán ser acreditados por la ANECA. El establecimiento de los criterios que deberán reunir las maestrías dentro del EEES va a permitir la identificación (¿desaparición?) de numerosos másteres y cursos de postgrado de dudosa cualificación y, por el contrario, conllevará una adecuada formación en diferentes aspectos de la nutrición de los profesionales universitarios interesados en el tema.

• *Sociedades Científicas*: constituyen un pilar fundamental en el ámbito de la formación del postgrado. Sus actividades se deben llevar a cabo no solo en la realización de congresos, sino también en la puesta en marcha de cursos presenciales y virtuales, guías y con-

¹ Medicina y Farmacia están sometidas a una directiva específica y sus estudios de grado tendrán una duración de seis y cinco años, respectivamente.

sensores, publicaciones en revistas, libros y monografías, entre otros. Consideramos que esta formación deberá englobar —de una forma paritaria— a todos los estamentos de la sociedad en el caso de las sociedades científicas multiprofesionales y multidisciplinarias

Conclusiones

Desde la SENPE se insta a las autoridades académicas, a la Comisión Nacional de Especialidades, a los responsables de formación continuada y a las sociedades científicas a reflexionar sobre la importancia de los estudios relacionados con la nutrición, alimentación y dietética tanto en el pregrado como en el postgrado y a implementarlos y desarrollarlos en sus áreas de influencia.

Colaboradores

A. Abdel, M. V. Alonso de Castro, A. Apetxeta, M. Ardevol, L. Arribas, B. Blanco, R. Burgos, A.

Calleja, M.^a V. Calvo, E. Camarero, J. Camps, A. Castaño, M. Cervera, P. Cervera, F. Domínguez, G. Enrich, J. F. Fernández, C. Ferreiro, M. Forga, P. P. García-Luna, P. Gómez-Enterría, B. González, A. Gutiérrez, L. Irigoyen, J. A. Irlés, M. Jiménez, L. Laborda, M. León, C. Losada, F. M. Lozano, L. M. Luengo, J. Mateu, T. Martín, E. Martín, A. Mesejo, J. C. Montejo, M. Moñino, J. Mosacul, C. Navarro, G. Navarro, J. Ocón, L. Oliveros, G. Oliveira, I. Peiró, A. Pérez, M. Pérez, A. Pibernat, J. Poquet, B. Quintana, J. M.^a Rabat, J. Revenga, A. Sánchez-Alcaraz, J. Sánchez Nebra, B. Silveira, C. Tuson, J. M. Ulibarri, J. R. Urgeles, V. Varea, C. Vilarasau, M. Villarino, M. N. Virgili, M. Vitales, A. Zugasti, C. Wanden-Bergue.

Agradecimientos

SENPE agradece a Abbott Nutrition International su colaboración y firme apoyo en la realización de los foros de debate.

Artículo especial

Glosario de términos y expresiones frecuentes de Bioética en la práctica de la Nutrición Clínica

J. M. Moreno Villares¹, J. Álvarez Hernández², C. Wanden-Berghe Lozano³, M. Lozano Fuster⁴ y
Grupo de Ética de la SENPE

¹Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ³Hospital de Alcoy. Alicante. ⁴Palma de Mallorca. España.

Resumen

Las decisiones éticas están presentes en toda la práctica clínica. También en el campo del soporte nutricional. En la alimentación de pacientes críticos, en el soporte nutricional de pacientes terminales o la situación de enfermos con estado vegetativo permanente se plantean, con frecuencia, conflictos éticos.

Un problema frecuente es la confusión terminológica cuando se hace referencia a la aplicación de los conceptos bioéticos a la práctica de la nutrición clínica. La falta de uniformidad en la terminología no ayuda a la deliberación bioética.

Desde el Grupo de Ética de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) hemos creído que sería útil reunir los términos más frecuentemente usados en nuestra disciplina. Cada término se acompaña de una breve definición, descripción o comentario sobre el sentido principal en el que se emplean.

(Nutr Hosp. 2010;25:543-548)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4723

Palabras clave: Bioética. Soporte nutricional. Glosario. Principios bioéticos.

GLOSSARY OF BIOETHICS TERMS FREQUENTLY USED IN NUTRITION SUPPORT

Abstract

Bioethical decisions are present in every clinical decision. Nutrition support participates the same situation. Feeding critically ill patients, etrimal patients or in permanent vegetative status is almost always involved in bioethical dilemmas.

A common problem is the confusion in concepts regarding bioethics. This lack of uniformity does not help in the deliberation process.

From the Working Group in Bioethics of the Spanish Society for Parenteral and Enteral Nutrition Support (SENPE) it has been considered to gather the commonest terms used in our academic area. Each term is accompanied by a definition, a description or a commentary related to its main application.

(Nutr Hosp. 2010;25:543-548)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4723

Key words: Bioethics. Nutrition support. Glossary. Bioethics principles.

“Es escritor el que escribe sabiendo que las palabras tienen vida propia”
Carlos Pujol. Cuadernos de Escritura, 2009.

En las últimas décadas el soporte nutricional se ha incorporado de forma activa y eficaz en el tratamiento de la enfermedad. La nutrición artificial es una herramienta terapéutica útil para mejorar los efectos de situaciones clínicas temporales o permanentes en aquellos pacientes

incapaces de ingerir una cantidad suficiente de alimento y líquido. Su desarrollo ha ido paralelo a la existencia de profesionales dedicados específicamente a esta tarea (médicos, enfermeras, farmacéuticos, dietistas, etc.) y a la creación de las Unidades de Nutrición, fundamentalmente en los hospitales. A medida que han ido incorporando nuevas tareas a sus funciones, incluida la formación, han afluído nuevas perspectivas y nuevos problemas, también en el campo de la ética.

Cabe destacar, sobre todo, los aspectos relacionados con el inicio, la supresión o el mantenimiento del soporte nutricional, en especial en pacientes terminales o en situaciones con gran deterioro neurológico¹⁻³. Un problema frecuente es la confusión terminológica en

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía km 5,400.
28041 Madrid.
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 14-III-2010.
Aceptado: 5-IV-2010.

las diversas expresiones de uso común en bioética, que probablemente se traduce en muchos casos en una verdadera torre de Babel, donde es difícil entenderse.

Desde el Grupo de Trabajo de Ética de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) hemos creído conveniente reunir los términos más frecuentes utilizados en el marco de nuestra disciplina: la Nutrición Clínica. Este glosario reúne los términos más relevantes, con una breve definición, descripción o comentario sobre el sentido principal con el que se emplean en nuestra actividad diaria. Para su redacción hemos acudido a textos de referencia tanto en Bioética Clínica como en Nutrición Clínica⁴⁻⁹. Entre paréntesis se expone también su denominación en inglés, por ser esta lengua la más empleada en la literatura científica médica.

Acto médico (*medical act*)

Acto en que el médico actúa como profesional de la Medicina, sea para prevenir, diagnosticar, pronosticar, tratar, etc. Su significado corriente se suele circunscribir a sus actuaciones para diagnóstico y tratamiento de un paciente individual. El acto médico está cargado de responsabilidad, dado que su influencia en el modo de vida del paciente se refiere no solamente a cuestiones meramente sanitarias, sino que, como toda relación humana, influye decisivamente en el modo de concebir la vida humana, y más si se tiene en cuenta el prestigio profesional del médico.

Alimentación e hidratación (*feeding and hydration*)

La alimentación es la administración de nutrientes, generalmente por vía natural. Hidratación es la administración de agua y otros fluidos, para mantener un adecuado contenido total de agua en el organismo. Son necesidades básicas de todo paciente; sólo es correcto omitirlas cuando hacen muy molestos al paciente terminal sus últimos momentos¹⁰.

Autonomía (*autonomy*)

Entendemos por autonomía “saber pensar y actuar por uno mismo, con capacidad crítica y la convicción suficiente para no dejarse arrastrar por el ambiente externo o por las propias pasiones o prejuicios”¹¹. Es la capacidad para tomar decisiones y gestionar el propio cuerpo por parte de los seres humanos. Capacidad de decisión del paciente en el contexto de su relación con el médico. El enfermo no es un simple objeto de la manipulación por parte del médico, sino parte constitutiva de una relación terapéutica en la que debe participar como persona y sujeto moral. La expresión práctica del ejercicio de la autonomía en el ámbito de la salud es el consentimiento informado.

Beneficencia (*beneficence*)

Parte de la amistad que lleva a realizar acciones a favor de la persona que se estima. En sentido liberal, realizar las acciones que el otro desea que le sean realizadas, con independencia de lo que considere el agente sobre su corrección o incorrección. En el ámbito médico es la parte de la amistad terapéutica que lleva al médico a actuar para ayudar al paciente. Desde el punto de vista de la bioética liberal, las acciones realizadas por el médico para satisfacer las decisiones autónomas del paciente, entendidas estas como desligadas de cualquier baremo moral; según esta consideración, el médico estaría obligado a realizar una intervención si la quiere el paciente, aunque considere que no es la más conveniente.

La expresión práctica del principio de beneficencia son las indicaciones correctas, lo que implica una adecuada capacitación del profesional sanitario y unos recursos materiales suficientes.

Bioética (*Bioethics*)

Puede entenderse como la disciplina que estudia los aspectos éticos de la Medicina y la Biología en general y, por extensión, las relaciones del ser humano con el resto de seres vivos. Como una ética aplicada, es el intento de análisis racional de los deberes que, como individuos y como miembros de una comunidad, tenemos para con nosotros mismos y para con los demás, en lo relativo a la vida biológica, la salud, gestión del propio cuerpo, etc. Aunque se ha denominado Bioética clínica a la parte de la Bioética que se ocupa de los problemas éticos de aplicación de la ciencia y tecnología médica a las personas, en el medio médico se identifican ambos términos.

Calidad de vida (*Quality of life*)

Conjunto de aspectos que pueden dar idea del grado limitación de la vida personal que produce una enfermedad. Sería la medida del grado en que una persona o una sociedad tienen acceso al disfrute de bienes y servicios físicos, sociales y culturales. Puede entenderse de modo objetivo o de modo subjetivo, como conjunto de factores deseados para la vida personal sin referencias objetivas que están satisfechos en la presente condición de salud. En este segundo modo sería la percepción subjetiva de un individuo de vivir en condiciones dignas. Este modo de entenderla, permite establecer, erróneamente a nuestro entender, vidas que no merece la pena vivir. Las consideraciones sobre la calidad de vida pueden ser fundamentales en la toma de decisiones.

Capacidad (*capacity*)

La capacidad de obrar es la aptitud de las personas para gobernarse a sí mismas y ejercer eficazmente sus

derechos y obligaciones. La capacidad jurídica es la cualidad que tienen las personas, por el hecho de serlo, de ser titular de derechos y obligaciones. La capacidad de obrar legal implica el reconocimiento jurídico de la aptitud anterior.

Comités de ética (*Ethics Committees*)

Comisiones de diversa composición encargadas de estudiar los aspectos éticos de la práctica clínica, la investigación básica o clínica, los experimentos con animales, etc. Con gran frecuencia, sobre todo en el ámbito anglosajón, se limitan a dar un consejo que orienta sobre la responsabilidad legal, esquivando el análisis propiamente ético de los problemas que se les plantean. Dentro de los Comités de ética en nuestro país hay que distinguir los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC, *Institutional Review Boards*), cuya finalidad es velar por la calidad de la investigación en sujetos humanos y su protección, de los Comités de Ética Asistencial o para la Asistencia Sanitarias (CEAS) propiamente dichos.

Comités de ética para la Asistencia Sanitaria (CEAS, *Institutional Ethics Committee*)

Comités de ética que se encargan del estudio de los aspectos éticos de los casos clínicos que se les remiten, así como de la formación continuada de los médicos en cuestiones éticas y de la elaboración de documentos sobre cuestiones médicas de especial relevancia ética. Mientras que la función de estos Comités en Estados Unidos es la de dictaminar resoluciones, en Europa tienen un carácter exclusivamente consultivo; ofrecen a quien les consulta su punto de vista, en orden a ayudarle en su proceso de toma de decisiones. El método propio de los CEAS es la deliberación.

Competencia (*competence*)

Hace referencia a la aptitud psicológica de un paciente para ejercer su autonomía personal y tomar sus propias decisiones sobre su salud.

Confidencialidad (*confidentiality*)

Derecho del paciente a que todos los profesionales que por su relación con el mismo lleguen a conocer sus datos personales, respeten su intimidad y cumplan con el deber de secreto y sigilo.

Consentimiento informado (*informed consent*)

Aquiescencia prestada por un enfermo, donante, o sujeto de investigación a los procedimientos diagnósticos o terapéuticos que se van a efectuar sobre él, después

de haber recibido la información relevante al respecto. La legislación actual exige que dicho consentimiento se dé por escrito, con el fin de disponer de una prueba documental de que se ha dado tanto la información del médico como la autorización del paciente. En lo posible, dicha información debe ser completa, y debe proporcionarse de modo que no presione indebidamente la legítima autonomía del paciente. El consentimiento del paciente no exime al médico de la responsabilidad en los resultados de su intervención, por lo que, sopesando los riesgos y beneficios que conlleva, puede no efectuarla aunque el enfermo la desee.

En el caso de menores o incapacitados, el consentimiento queda delegado en los padres o responsables legales.

Cuidados paliativos (*palliative care*)

Conjunto de medidas médicas encaminadas a aliviar enfermedades, bien porque carecen de tratamiento curativo bien porque las molestias que acarrear son difícilmente tolerables sin tratamiento específico. Correctamente practicadas, permiten que los enfermos puedan vivir en condiciones dignas y con un sufrimiento físico reducido a límites perfectamente tolerables.

Deliberación (*deliberation*)

Proceso de ponderación de los factores que intervienen en un acto o situación concretos, a fin de buscar la solución óptima o, cuando no es posible, la menos lesiva.

Dignidad humana (*human dignity*)

En su sentido primario, bondad ontológica intrínseca a todo hombre, que le hace merecedor del respeto y la atención de los demás. En sentido secundario, bondad ontológica accidental que adquiere un hombre con un comportamiento adecuado a su naturaleza racional. Se entiende como dignidad del paciente la dignidad intrínseca peculiar del mismo, derivada de su estado de debilidad y dependencia. El término “dignidad” se emplea como sustantivo (la dignidad del paciente), como adjetivo (muerte digna) o en su forma adverbial (tratar al paciente dignamente) y puede variar su significado notablemente de un contexto a otro. Existe una dignidad común a todos los seres humanos en cuanto humanos que no puede perderse ni admite gradación alguna y otra que puede variar o incluso desaparecer (dignidad como mérito, dignidad como estatura moral).

Directriz o directiva anticipada (*advanced directives*)

Conocidas también como instrucciones previas o declaraciones de voluntad anticipadas. Son las declara-

ciones que una persona competente afirma para sí en referencia a sus preferencias, fines y valores, anticipando un posible futuro de incapacidad para tomar decisiones respecto a su atención sanitaria.

Estado vegetativo persistente (*persistent vegetative status*)

Pérdida crónica e irreversible de todas las funciones cognitivas, conservando la vigilia, que se puede observar en pacientes que han sufrido lesiones encefálicas muy graves.

Eutanasia (*euthanasia*)

Acción u omisión que pretende como objetivo la muerte del paciente, normalmente por compasión, para terminar con sus sufrimientos o con los de la familia. La Asociación Médica Mundial condenó esta práctica en 1987 como contraria a la ética médica. Se practica, más que por sufrimientos físicos del enfermo, por la existencia de limitaciones crónicas o por la carga psicológica que supone para la familia el tener que sufrir viendo a su ser querido cada vez más limitado y decaído.

Futilidad (*futility*)

Cualidad de una actuación médica que, o bien es inútil para conseguir un objetivo beneficioso, o bien lo consigue, pero a costa de molestias o sufrimientos desproporcionados del paciente o a costa de serios inconvenientes económicos, familiares o sociales. Las acciones médicas fútiles no deben iniciarse. En la práctica clínica, un tratamiento fútil es un tratamiento no indicado.

Huelga de hambre (*hunger strike*)

Negativa de una persona a alimentarse, hecha notoria con objeto de llamar la atención sobre un problema personal o injusticia que desea que sea subsanada. Puede plantear un problema de salud serio al huelguista, del que el médico no se debe inhibir. La Asociación Médica Mundial hizo en 2006 una declaración en la que se recomienda evitar todo tipo de alimentación involuntaria¹².

Justicia (*justice*)

Hábito moral que lleva a actuar conforme a lo debido a la naturaleza de cada cosa. Sin embargo, en el campo de la bioética hace referencia al sentido de justicia social. Se trata de saber cuáles son las prestaciones sanitarias que deben estar cubiertas por igual para

todos los ciudadanos y, por tanto, tuteladas por el Estado. Implicaría también el concepto de equidad, igualdad de acceso a la asistencia sanitaria y lleva implícita la no discriminación en razón de condicionantes como el sexo, la raza, la religión, etc.

Limitación del esfuerzo terapéutico (*Termination of life-sustained treatment*)

Es la decisión de restringir o cancelar algún tipo de medidas cuando se percibe una desproporción entre los fines y los medios terapéuticos, con el objetivo de no caer en la obstinación terapéutica. El concepto de limitación del esfuerzo terapéutico no implica abandono del paciente; sino que deben establecerse todas las medidas encaminadas a obtener su máximo bienestar y el de su familia.

Menor maduro (*mature minor*)

La expresión hace referencia a aquel sujeto menor de edad, desde el punto de vista de la plena capacidad jurídica (en España los 18 años), que posee un grado de madurez psicológica y humana que le permite disfrutar de los derechos de la personalidad en grado mayor o menor.

Medios ordinarios/extraordinarios (*ordinary/extraordinary means*)

Terminología en desuso ya que desde un punto de vista ético es difícil discernir su significado según el contexto en el que se utilicen. La distinción clásica de medios ordinarios como aquellos frecuentes, rutinarios y habituales frente a extraordinarios resulta poco útil en la práctica.

Objeción de conciencia (*conscientious objection*)

Negativa de raíz ética a la práctica de alguna actuación que se exige al médico. Es el último reducto de defensa de la conciencia del médico cuando, a pesar de las objeciones meramente técnicas y de su posible sustitución por un colega, es presionado para hacer algo que, en conciencia, no puede admitir como bueno. La objeción de conciencia forma parte del contenido del derecho fundamental a la libertad ideológica y religiosa, reconocida tanto en la Constitución como en los convenios internacionales (por ejemplo el Convenio Europeo de Derechos Humanos).

Obstinación terapéutica (*therapeutic obstinacy*)

Decisión de mantener tratamientos ya instaurados o de iniciar nuevos tratamientos en situaciones clínicas en las que no es previsible que consigan un beneficio

razonable. Se designó también como ensañamiento terapéutico, término actualmente en desuso.

Paciente incapaz (*incapable patient*)

Sujeto que, debido a la enfermedad que padece, no puede ser adecuadamente informado ni prestar su aquiescencia a los procedimientos diagnósticos o terapéuticos que se emplean sobre él.

Principios de la Bioética (*Bioethics principles*)

Criterios a raíz de informe Belmont para establecer los referentes que debían guiar la experimentación con seres humanos, con el tiempo pasaron a convertirse en una herramienta para el análisis de los problemas éticos en el ejercicio de la medicina. Los cuatro principios son: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Principio de autonomía (*Principle of autonomy*)

Principio de la bioética que postula el respeto absoluto a las decisiones autónomas del paciente, de las que el médico sería un mero servidor. Cabe aceptar una versión moderada, que considera la existencia de unos límites naturales a las peticiones del paciente.

Principio de beneficencia (*principle of beneficence*)

Principio de la bioética que postula el deber de dar a los demás lo que desean y pagan en un intercambio económico justo. Cabe aceptar una versión moderada, que equivaldría al deber de atender que, como todo deber positivo, es variable dependiendo de las situaciones concretas y no puede deducirse racionalmente.

Principio de no maleficencia (*principle of non-maleficence*)

Principio de la bioética que afirma el deber de no hacer a los demás algo que no desean. En la bioética liberal, este principio se entiende como no hacer lo que los demás no desean de hecho, independientemente de todo baremo. En la ética médica hipocrática, este principio se entiende como no hacer a los demás algo que es razonablemente inadecuado para el hombre.

Principio de justicia (*principle of justice*)

Principio de la bioética que intenta hacer frente al problema de asignación de recursos escasos mediante la aplicación de reglas de reparto, variables según los autores, desde un liberalismo a ultranza hasta una socialización completa de los medios sanitarios.

Proporcionalidad (*proportionateness*)

El principio de proporcionalidad indica que un tratamiento médico está indicado, desde un punto de vista ético, si es probable que proporcione al paciente más beneficios que inconvenientes.

Sacralidad o santidad de vida (*life sanctity*)

Concepción que sostiene que la vida humana biológica tiene un valor fundamental y es, en principio, inviolable.

Soporte nutricional (*nutritional support*)

Toda técnica de nutrición artificial, bien sea a través de una sonda al aparato digestivo (nutrición enteral) o al torrente circulatorio (nutrición parenteral).

Soporte vital (*vital support*)

El término incluye todos los tratamientos y técnicas que se realizan para tratar de mantener las funciones vitales.

Testamento vital (*anticipate directives*)

Denominación inadecuada de las decisiones anticipadas, pues el testamento implica la muerte del testador. Es aquel documento en que un paciente, en pleno uso de sus facultades mentales, expresa de forma anticipada su deseo de cómo vivir situaciones posibles o previsibles.

Valor de la vida humana (*human life value*)

Apreciación subjetiva de la dignidad humana. Si esta apreciación es correcta, se atribuirá a la vida humana un valor máximo, que no puede ser equiparado con ninguno de otra índole.

Veracidad (*veracity*)

Es la conformidad entre lo que se dice y lo que se piensa con los datos disponibles.

Comentario final

La indicación o retirada de la nutrición artificial en ocasiones puede suponer un conflicto ético, dependiendo fundamentalmente de la consideración que los sujetos implicados (paciente, familiares o sustitutos,

terceras partes y personal sanitario) tienen sobre esta medida. La consideración de la misma como cuidado básico o parte de un tratamiento constituye la clave de la discusión¹³. Aunque este no es el único problema ético al que nos enfrentamos en la práctica clínica es, sin duda, el más frecuente.

Se hace necesario ejercitar una metodología de análisis de los conflictos éticos que permita identificarlos, determine la competencia de las personas implicadas y analice las cargas y beneficios del tratamiento planteado en el medio en el que se sitúa el conflicto para decidir la posibilidad moral óptima y ponerla en práctica. En nuestra opinión, los conflictos éticos pueden ser evitados en la mayoría de las ocasiones con un proceso de comunicación y acompañamiento continuado al paciente y sus familiares.

También creemos que la solución de los conflictos éticos habitualmente no es única, y cada caso deberá ser analizado detallada e individualizadamente. La existencia de los Comités de Ética como órgano asesor no vinculante, facilita la toma de decisiones a la persona responsable de ella, tras la realización del ejercicio de análisis riguroso de cada caso particular.

Tanto para el análisis de los conflictos como para la deliberación común es necesario por una parte profundizar en la formación en Bioética; por otra, disponer de un léxico común que facilite la discusión. Con este objetivo publicamos este glosario de los términos más usados en relación con los aspectos éticos en nutrición artificial.

Las decisiones sobre el soporte vital son habituales en la práctica clínica, reflejan los valores de la sociedad, tienen profundas consecuencias para los pacientes y el conjunto social, y son más difíciles y debatidas que en el pasado. Evidentemente todo esto está relacionado con el desarrollo tecnológico, los cambios en la relación médico-enfermo y los cambios demográficos. No podemos olvidar que estas decisiones comportan una serie de obligaciones. El recto ejercicio profesional “no consiste sólo en la aplicación técnica de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, o en el arte interpretativo de las pruebas realizadas, sino que también es indispensable asumir un compromiso moral con el paciente individual y con la sociedad”¹⁴.

Recursos on-line

1. Canadian Medical Association: Bioethics for clinicians. URL: http://www.cmaj.ca/cgi/collectio/bioethics_for_clinicians_series

2. National Issues Forum. URL: <http://www.nifi.org>
3. www.aebioetica.org. Página de la Asociación Española de Bioética. Enlace con la revista Cuadernos de Bioética.
4. www.abimad.org. Página de la Asociación de Bioética de la Comunidad de Madrid. Artículos de interés, boletín trimestral.
5. <http://www.bioethics.net> Página del Centro de Bioética de la Universidad de Pensilvania.
6. www.georgetown.edu/research/kie/ Página del Instituto Kennedy de Bioética.

Referencias

1. Maillet JO. Ethics. En: The ASPEN Nutrition Support Practice Manual. 2nd ed. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2005, pp. 378-82.
2. Bozzetti F, Allison S. Ethical and legal aspects of home parenteral nutrition. En: Home Parenteral Nutrition. Bozzetti F, Staun M, Van Gossum A (eds.). CABI. Oxon 2006, pp. 355-63.
3. Álvarez Hernández J. Ética y tratamiento nutricional en el paciente con demencia. *Nutr Hosp* 2009; (Supl. 2): 114-21.
4. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica (versión en español de 4ª edición inglesa). Barcelona: Masson; 1999.
5. Diccionario LID Metabolismo y Nutrición. García de Lorenzo A (editor). Madrid 2007.
6. Gracia D, Júdez J. Ética en la práctica clínica. Fundación Ciencias de la Salud. Editorial Triacastela. Madrid, 2004.
7. Hernández Rastrollo R, Hernández González A, Hermana Tezanos MT, Cambra Lasasoa FJ, Rodríguez Núñez y Grupo de Ética de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Glosario de términos y expresiones frecuentes de bioética en la práctica de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 393-400.
8. www.unav.es/cdb/dhblexico.html (consultado el 15 de febrero de 2010).
9. Gómez Candela C, Mateo Lobo R, Iglesias Rosado C, de Santiago Corchado M. Ética y soporte nutricional. En: Manual de Nutrición Artificial Domiciliaria. C Clavo, C Gómez, M Planas (eds). Universidad Nacional de Educación a distancia. Madrid 2008, pp. 571-90.
10. Olmos Navarro P, Rochina Puchades A, Sanchí-Bayarri V, Castellano Vela E, Navarro Sanz JR. Hidratación en el contexto de sedación paliativa en agonía: una perspectiva multidimensional. *Med Pal (Madrid)* 2008; 15: 238-46.
11. Requena Meana P. Dignidad y autonomía en la bioética norteamericana. *Cuad Bioét* 2008; 19: 255-70.
12. WMA Declaration of Malta on Hunger Strikers. (consultado en línea el día 13 de marzo de 2010): <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/h31/index.html>
13. Monturo C. The artificial nutrition debate : still an issue...after all these years. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 206-13.
14. De los Reyes López M. Introducción a la Bioética. Metodología para tomar decisiones en Ética Clínica. *Pediatr Integral* 2007; XI: 863-72.

Original

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencias geriátricas

J. Ordóñez¹, J. A. De Antonio Veira², C. Pou Soler², J. Navarro Calero³, J. Rubio Navarro⁴, S. Marcos Olivares⁵ y M. López Ventura⁶

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. ²Residencia Llar dels Ancians. Palma de Mallorca. España. ³Residencia La Inmaculada/Residencia Santa Ana. Teruel. España. ⁴Residencia Ballesol Barberá. Barcelona. España. ⁵Residencia Asistida Provincial. Salamanca. España. ⁶Residencia Virgen de la Luz. Madrid. España.

Resumen

Introducción: Los problemas nutricionales complican la evolución de los pacientes geriátricos y aumentan su morbilidad y mortalidad. Los suplementos nutricionales hiperproteicos constituyen una de las maneras de mejorar la ingesta nutricional.

Objetivos: Determinar el efecto beneficioso y la tolerancia de un suplemento nutricional hiperprotéico (Ensure Plus High Protein®, Abbott Laboratories, S.A.) en sujetos mayores de 65 años diagnosticados de desnutrición.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico. Se incluyeron sujetos > 65 años diagnosticados de desnutrición, ubicados en 59 residencias geriátricas en España. Se consideró desnutrición una puntuación GNRI < 92 ó IMC < 19. Antes de la inclusión, se obtuvo el consentimiento informado firmado de los pacientes o sus familiares. Todos los participantes tomaron Ensure Plus High Protein® durante 8 semanas. Las variables principales de valoración fueron peso, IMC y GNRI.

Resultados: Se analizaron 255 pacientes válidos para el análisis ITT y 243 para el análisis PP, 69% (n = 172) mujeres y 31% (n = 77) hombres. La cantidad de proteína media administrada fue 51 gr./día. Al final del estudio, los tres parámetros principales —peso, IMC y GNRI— presentaron diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001) con respecto a la visita basal, tanto en el análisis ITT como en el análisis por protocolo. El incremento de peso medio fue de (media ± EE) 2,86 ± 0,13 kg para el análisis PP. El 80% de los participantes (n = 202) consiguió un incremento de peso > 1 kg y 96 pacientes (39,5% análisis PP) obtuvieron una ganancia ponderal > 7%.

Conclusiones: La adición de un suplemento nutricional oral hiperproteico contribuye favorablemente en la mejora del estado nutricional de los pacientes geriátricos malnutridos en estudio en términos de incremento significativo del peso corporal, IMC y GNRI.

(Nutr Hosp. 2010;25:549-554)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4776

Palabras clave: Desnutrición. Hiperproteico. Geriátrico. IMC. GNRI.

Correspondencia: J. Ordóñez González.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. de Valdecilla s/n.
39008 Santander.
E-mail: javier.ordonez@telefonica.net

Recibido: 18-III-2010.
Revisado: 7-IV-2010.
Aceptado: 17-IV-2010.

EFFECT OF AN ORAL HYPERPROTEIC NUTRITIONAL SUPPLEMENT IN MALNOURISHED ELDERLY PATIENTS IN NURSING HOMES

Abstract

Introduction: Nutritional problems develop complications in geriatric patients and increase their morbidity and mortality. Hyperproteic nutritional supplements are one of the options to improve nutritional deficiencies.

Objectives: To assess the beneficial effect and tolerance of one hyperproteic nutritional supplement (Ensure Plus High Protein®, Abbott Laboratories, S.A.) in malnourished subjects over 65 years.

Methods: Observational, prospective, open, multicenter study. We included malnourished subjects over 65 years living in nursing homes located in Spain. Malnutrition was considered as GNRI score < 92 or BMI < 19. Before inclusion, we obtained signed informed consent of patients or their relatives. All participants received Ensure Plus High Protein® for 8 weeks. The primary endpoints were changes observed in weight, BMI and GNRI.

Results: We analyzed 255 evaluable patients valid for intention-to-treat (ITT) analysis and 243 for the per-protocol (PP) analysis; 69% (n = 172) were female and 31% (n = 77) male. The average protein amount administered was 51 g/day. At the end of the study, statistically significant differences (p < 0.001) were found in weight, BMI and GNRI when compared to baseline, both in the ITT and the PP analysis. The average weight increase was (mean ± SE) 2.86 ± 0.13 kg for PP analysis; 80% of participants (n = 202) achieved a weight gain > 1 kg and 96 patients (39.5% PP analysis) had a weight gain > 7%.

Conclusions: The addition of a hyperproteic oral nutritional supplement contributes positively in improving the nutritional status of our study malnourished geriatric patients in terms of significant increase in body weight, BMI and GNRI.

(Nutr Hosp. 2010;25:549-554)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4776

Key words: Malnourished. Hyperproteic. Geriatric. BMI. GNRI.

Introducción

La desnutrición por falta de energía y proteínas es endémica en los centros de cuidados prolongados y su prevalencia oscila entre el 17% y el 65%¹. La desnutrición puede definirse mediante una amplia serie de métodos, entre los que figuran varios instrumentos de detección, como el Índice de Riesgo Nutricional en Geriátrica (GNRI), las medidas antropométricas (índice de masa corporal-IMC) y las variables bioquímicas (hemoglobina, urea y electrolitos, función renal y hepática, albúmina y transferrina).

Los problemas nutricionales complican la evolución de los pacientes geriátricos y aumentan su morbilidad y mortalidad^{2,3}, asociándose a complicaciones tales como infecciones (urinarias, neumonía), úlceras por decúbito⁴, anemia, hipotensión, confusión y deterioro cognitivo, problemas de cicatrización y fracturas de cadera⁵. Existen varios factores de riesgo que contribuyen a la desnutrición: trastornos crónicos subyacentes, efectos secundarios de su tratamiento y factores estructurales inherentes al ámbito de la residencia geriátrica. Si además añadimos que la población geriátrica modifica los requerimientos nutricionales por cambios inherentes a la edad (cambios celulares, fisiológicos y en la composición corporal-cavidad oral, sistema gastrointestinal, densidad ósea, declinación de los sentidos del gusto y olfato y disminución de masa magra), así como en la disminución de la capacidad de realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD), y que señales incipientes de discapacidad (disminución de la actividad física y participación social) se consideran en muchos casos como propios del envejecimiento, el resultado es que se obvia su impacto sobre el estado nutricional^{3,6}. Los sujetos desnutridos pierden fuerza y sufren cansancio, apatía y depresión, y quedan postrados en la cama. Además, cuando deben ser hospitalizados por una enfermedad aguda, padecen una mayor morbilidad y necesitan hospitalizaciones más largas⁵. En comparación con los residentes geriátricos hospitalizados que gozan de una buena nutrición, los desnutridos presentan una mortalidad intrahospitalaria cinco veces mayor⁵. En estos casos se habla de situación de anciano frágil.

Las residencias suelen preparar una dieta equilibrada, pero por muchas razones la ingesta alimentaria de los residentes suele ser insuficiente. Con la edad avanzada disminuyen el hambre y el sentido del gusto y del olfato; además, hasta el 38% de los residentes padecen depresión, y las personas deprimidas tienen más posibilidades de perder peso⁷. Por otro lado, los medicamentos también pueden adelgazar, al provocar anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, problemas cognitivos o aceleración del metabolismo¹.

Hay diversas maneras de mejorar la ingesta nutricional, como el enriquecimiento de los alimentos y la orientación dietética, la utilización de suplementos nutricionales y de alimentación enteral por sonda. Para la prevención y el tratamiento de la hiponutrición sue-

len recetarse suplementos nutricionales por vía oral, ampliamente utilizados en pacientes aquejados de enfermedades agudas y crónicas (ictus, cáncer) y que repercuten en el peso corporal y el estado nutricional. Un metanálisis realizado por Stratton y cols.⁸ examinó los efectos de los suplementos nutricionales orales y reveló que el consumo de estos productos mejoraba el aporte de energía y proteínas al restablecer el hambre y mejorar la sensación de bienestar. En el 90% de los ensayos se han registrado aumentos de peso corporal y en la mayoría de ellos se han observado mejorías de la funcionalidad. Los estudios varían según el grupo de pacientes y constan de medidas como caminar determinadas distancias para pacientes con problemas respiratorios, fuerza muscular, actividades cotidianas y reducción de las caídas entre los ancianos. Las mejoras de los criterios de valoración clínicos se describieron según la tasa de mortalidad y de complicaciones y la duración de las hospitalizaciones entre los pacientes que tomaban suplementos nutricionales. En general, los estudios han demostrado que debe prestarse especial atención a la ingesta nutricional de los ancianos que residen en centros de cuidados prolongados, ya que se trata tanto de una cuestión clínica como de calidad de vida⁹.

Objetivos

Determinar el efecto beneficioso y la tolerancia de un suplemento nutricional hiperprotéico (Ensure Plus Hight Protein®, Abbott Laboratories, S.A.) en sujetos mayores de 65 años diagnosticados de desnutrición, administrado durante 8 semanas. El parámetro de eficacia principal es la variación del peso —incluyendo el porcentaje de pacientes que consiga aumentar al menos 1 kg de peso y el porcentaje de pacientes que consiga aumentar un 7% su peso corporal—, la variación del IMC y la variación del GNRI¹⁰. Otros parámetros secundarios de eficacia son la puntuación de Push de las úlceras por presión, las variables bioquímicas y las constantes vitales: tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y temperatura.

Métodos

Diseño. Estudio observacional, post-comercialización, prospectivo, abierto y multicéntrico.

Población en estudio. Se incluyeron 431 sujetos mayores de 65 años diagnosticados de desnutrición y ubicados en residencias geriátricas en España. Se consideró desnutrición si el paciente presentaba cualquiera de los criterios siguientes: Puntuación GNRI < 92 ó IMC < 19. Antes de la inclusión, se obtuvo el consentimiento informado firmado de los pacientes o sus familiares. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad grave a juicio del investigador, inconsciencia, consumo de suplementos nutricionales por vía oral en el momento de inclusión, consumo de medicamentos

con efecto en el sistema metabólico (corticosteroides, hormonas tiroideas, etc.) o presencia de (definidas clínicamente por el investigador): diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa, insuficiencia renal, disfagia, galactosemia, gastrectomía o enterectomía, intolerancia digestiva o malabsorción, alimentación por sonda, alergia a la caseína o a otro componente de la fórmula y/o insuficiencia hepática. Todos los participantes tomaron Ensure Plus Hight Protein® durante 8 semanas y se practicaron visitas de control a las 0, 4 y 8 semanas.

Metodología estadística. El análisis estadístico incluyó análisis por ITT (intención de tratar) y análisis PP (por protocolo). Para el análisis ITT se realizó imputación de las determinaciones ausentes en aquellos pacientes que tenían, al menos, alguna determinación. La imputación se realizó mediante el procedimiento LOCF (arrastré de la última observación disponible) para aquellos casos con ausencias en pacientes con determinaciones previas a la ausencia, y mediante la media vertical de su grupo en los casos de ausencia de determinaciones en los valores basales.

Se realizó estadística descriptiva. Los objetivos primarios se valoraron mediante un modelo lineal general ANOVA para mediciones repetidas. Las comparaciones de medias múltiples se corrigieron por el método de Bonferroni, y se expresan como valores medios en cada visita con su intervalo de confianza del 95%. Los resultados se presentan en términos de media $\pm$ error estándar (EE). En los objetivos secundarios se midieron las determinaciones de las visitas basal y final mediante la prueba t para datos pareados o un test de Wilcoxon si no seguían una distribución normal. Para el análisis de seguridad, la incidencia de acontecimientos adversos se analizó mediante un análisis descriptivo.

Resultados

Se incluyeron un total de 431 pacientes, reclutados en 59 centros de todo el territorio nacional. De éstos, 157 se excluyeron porque no cumplían algún criterio de inclusión y 12 más por no cumplir todos los procedimientos del protocolo, resultando un total de 255

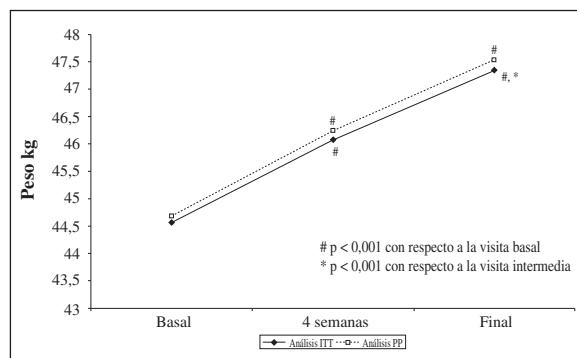


Fig. 1.—Evolución del peso corporal a lo largo de estudio.

pacientes válidos para el análisis ITT y 243 para el análisis PP. El 69% (n = 172) de los pacientes reclutados eran mujeres frente al 31% (n = 77) de hombres. Los principales datos basales quedan reflejados en la tabla I. El 10% de los pacientes (n = 26) presentaba algún tipo úlcera por presión al inicio del estudio con una puntuación media de Push de $8,07 \pm 0,84$ puntos (media $\pm$ EE). En relación con la dieta calórica, el 42% de los participantes tomaban una dieta de 1.500 kcal/día, el 27% de 1.250 kcal/día, el 16% de 1.750 kcal/día y el 15% superaba las 2.000 kcal/día. La cantidad de proteína media administrada fue de 51 g/día.

Los resultados obtenidos en el análisis ITT son totalmente superponibles a los obtenidos en el análisis por protocolo. Se encontraron diferencias significativas en la evolución de los tres parámetros principales entre la visita final y basal: peso (fig. 1), IMC (fig. 2) y GNRI (fig. 3). El incremento de peso medio al final del estudio es de $2,78 \pm 0,13$ kg ($p < 0,001$) para el análisis ITT y $2,86 \pm 0,13$ kg para el análisis PP ($p < 0,001$); el IMC subió $0,98 \pm 0,12$ puntos ($p < 0,001$) en el análisis ITT y $1,01 \pm 0,13$ puntos en el análisis PP ($p < 0,001$); y la puntuación del GNRI subió $3,34 \pm 0,17$ puntos ($p < 0,001$) en el análisis ITT y $3,35 \pm 0,15$ en el análisis PP ($p < 0,001$).

En relación con las variables secundarias, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de Push de las úlceras por presión tanto en el análisis ITT como en el análisis PP, disminuyendo la

Tabla I
Estadísticos basales

	Análisis ITT			Análisis PP		
	Media	Mediana	Desv. típ.	Media	Mediana	Desv. típ.
Edad años	82,8	83,0	7,5	82,8	83,0	7,4
Estatura cm	157,9	157,0	10,0	158,2	158,0	10,0
Peso kg	44,5	44,1	6,3	44,7	44,5	6,1
IMC basal	17,8	18,0	1,0	17,8	18,0	1,0
GNRI basal	37,9	38,2	2,4	37,9	38,3	2,3
Albúmina g/dl	2,8	3,0	0,7	2,8	3,0	0,7
TA sistólica	123,0	120,0	16,1	123,5	120,0	15,8
TA diastólica	68,9	70,0	9,9	69,0	70,0	9,8
Frec. cardíaca	73,0	74,0	9,3	73,4	74,0	9,2
Temperatura	36,2	36,2	0,3	36,2	36,2	0,3

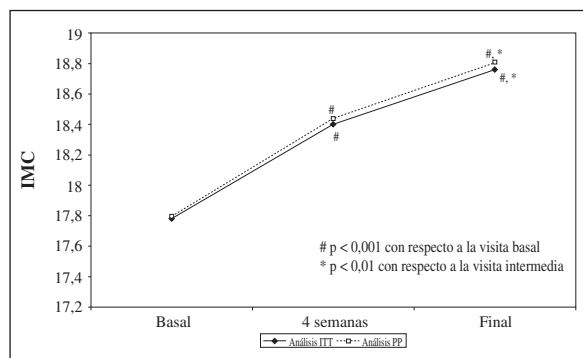


Fig. 1.—Evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) a lo largo del estudio.

puntuación en ambos casos $3,29 \pm 0,68$ puntos ($p < 0,001$) al final del estudio con respecto a la visita basal. De los 17 parámetros bioquímicos estudiados se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 10 de ellos, tanto en el análisis ITT como en el análisis PP (tabla II). También mejoraron significativamente todos los parámetros hematológicos a excepción de los linfocitos, tanto en el análisis ITT como en el análisis PP (tabla II). No hubo diferencias significativas en las constantes vitales (TA, temperatura y FC). Hasta el momento de realizar este análisis, no se reportó ningún acontecimiento adverso.

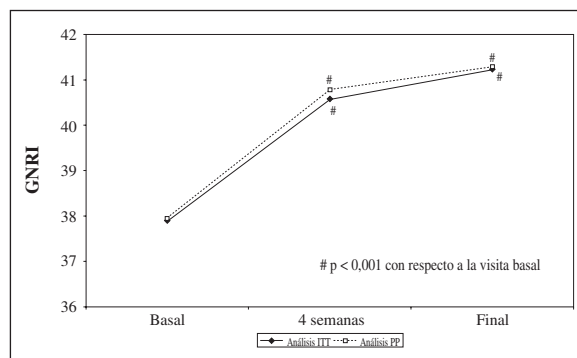


Fig. 3.—Evolución del Índice de Riesgo Nutricional en Geriátrica (GNRI) a lo largo del estudio.

Discusión

Distintos estudios han evidenciado la presencia de malnutrición proteico-energética en los ancianos de los países industrializados, principalmente entre aquellos institucionalizados¹¹⁻¹². En nuestro estudio, podemos decir que la adición de un suplemento nutricional hiperprotéico contribuye favorablemente en la mejoría de la desnutrición de la población mayor de 65 años ubicada en residencias geriátricas. Los tres parámetros principales —peso, IMC y GNRI— mejoraron significativamente tras 8 semanas de ingesta del suplemento,

Tabla II

Efecto de Ensure Plus® sobre los parámetros bioquímicos y hematológicos. Diferencias entre la visita basal y final. Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas*					
	Análisis ITT			Análisis PP		
	Media	EE ^a	Significación (bilateral)	Media	EE ^a	Significación (bilateral)
Sodio	-0,65	0,29	α	-0,68	0,29	α
Potasio	-4,03	2,79		-4,04	2,80	
Urea	-3,41	1,22	α	-3,47	1,22	#
Prot. Tot	-7,59	1,26	§	-7,62	1,26	§
Bilirrubina	-0,04	0,03		-0,03	0,02	
ALT	-0,85	0,55		-0,83	0,54	
AST	-1,16	0,43	α	-1,18	0,43	α
FA	-0,79	2,53		-1,02	2,53	
GGT	-1,51	2,10		-1,60	2,10	
Triglicéridos	-10,61	1,96	§	-10,61	1,97	§
Colesterol	-7,34	3,26	α	-7,35	3,27	α
Colesterol HDL	-6,10	2,23	α	-6,11	2,24	α
Glucosa	-1,51	0,85		-1,55	0,85	
Creatinina	0,09	0,15		0,08	0,15	
Prealbúmina	-8,64	0,84	§	-8,64	0,84	§
Transferrina	-25,82	3,91	§	-25,81	3,91	§
Albumina	-0,70	0,05	§	-0,70	0,05	§
Hemáties	-0,26	0,03	§	-0,25	0,03	§
Hemoglobina	-0,95	0,26	#	-0,94	0,27	#
Hematocrito	-1,75	0,29	§	-1,75	0,29	§
Leucocitos	-1,62	0,53	#	-1,62	0,53	#
Linfocitos	0,71	2,09		0,63	2,10	
Plaquetas	-15,54	5,17	#	-15,41	5,19	#

*95% Intervalo de confianza para la diferencia ^aError típico de la media.

§ $p < 0,001$ # $p < 0,005$ α $p < 0,05$. No significativo si no se indica.

tanto en el análisis ITT como en el análisis PP. El incremento de peso medio alcanzado al final del estudio - 2,78 kg en el análisis ITT y 2,85 kg en el análisis PP- supone una ganancia ponderal media del 6,2% y 6,4% respectivamente con respecto a la visita basal. Este incremento está reforzado por el hecho de que prácticamente el 80% de los participantes ($n = 202$) consiguió un incremento de peso superior a 1 kg y que 96 sujetos (37,6% según análisis ITT y 39,5% según análisis PP) tuvieron una ganancia ponderal superior al 7%.

Tanta o mayor relevancia tiene el IMC y el GNRI. La subida media de 1 punto del IMC supone un incremento del 5,5% en el análisis ITT y del 5,7% en el análisis PP con respecto a la visita basal. La diferencia media de casi 3,3 puntos del GNRI al final del estudio supone un incremento del 8,8 % con respecto a la visita basal, tanto en el análisis ITT como en el análisis PP. Si medimos la magnitud del cambio de estas diferencias mediante el tamaño del efecto, podemos decir que éste es grande ya que el resultado obtenido tanto para IMC como para GNRI es mayor de 0,8. El tamaño del efecto¹³ se ha calculado dividiendo la diferencia entre las medias observadas antes y después de la intervención (8 semanas con Ensure Plus Hight Protein®) por la desviación típica observada en el momento basal.

Si tenemos en cuenta la evolución del estudio, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas desde la primera revisión realizada en la semana 4. En esta visita, el incremento de peso medio con respecto a la visita basal fue de $1,51 \pm 0,10$ kg ($p < 0,001$) para el análisis ITT y de $1,56 \pm 0,95$ kg ($p < 0,001$) para el análisis PP. El incremento del IMC medio en la visita 4 con respecto a la visita basal fue de $0,62 \pm 0,04$ puntos ($p < 0,001$) para el análisis ITT y de $0,64 \pm 0,04$ puntos ($p < 0,001$) para el análisis PP. El incremento del GNRI medio en la visita 4 con respecto a la visita basal fue $2,69 \pm 0,52$ ($p < 0,001$) puntos para el análisis ITT y de $2,84 \pm 0,54$ puntos ($p < 0,001$) para el análisis PP. Las ganancias obtenidas en la visita final (semana 8) con respecto a la visita intermedia (semana 4) también fueron estadísticamente significativas para el peso y el IMC. En el peso se produjo un incremento medio de $1,27 \pm 0,07$ kg ($p < 0,001$) para el análisis ITT y de $1,30 \pm 0,07$ kg para el análisis PP ($p < 0,001$). En el IMC, el incremento medio fue de $0,36 \pm 0,12$ puntos ($p < 0,01$) para el análisis ITT y de $0,37 \pm 0,12$ puntos ($p < 0,01$) para el análisis PP. No hubo diferencias significativas en el GNRI entre el final del estudio y la visita intermedia a las 4 semanas.

En cuanto a los parámetros secundarios, ya ha sido descrito en varios estudios cómo la mejoría de la nutrición mejora también la evolución de las úlceras por presión^{14,15}. En este sentido, podemos decir que el suplemento hiperproteico administrado en nuestro estudio también ayuda a mejorar significativamente la puntuación de Push de dichas úlceras, partiendo de la base de que sólo el 10% ($n = 26$) presentaban úlceras por presión al inicio del estudio. La reducción al final de las 8 semanas casi 3,3 puntos en la puntuación de Push supone una mejoría media del 40,6% con res-

pecto a la situación basal. También es conocido que el riesgo de malnutrición conlleva un aumento de la morbilidad y mortalidad² y que la disminución de ciertos parámetros bioquímicos como la albúmina —relacionada con la desnutrición proteica visceral— están asociados a este riesgo^{2,16,17}. En nuestro estudio, hemos encontrado que la aportación de un suplemento nutricional hiperprotéico se traduce también en una mejoría significativa (aumento) de los niveles plasmáticos de algunos valores bioquímicos como sodio, urea, proteínas totales, AST, triglicéridos, colesterol, colesterol-HDL, transferrina, prealbúmina y albúmina (tabla II).

La utilización de un suplemento nutricional hiperproteico puede mejorar en esta población índices nutricionales como el peso, IMC y GNRI y ciertos parámetros bioquímicos y hematológicos.

Sería interesante que analizásemos en estudios posteriores la influencia que estos datos analíticos y antropométricos tienen sobre otros parámetros, también importantes, como al calidad de vida, y mejoría de ABVD.

No se han recogido, por no notificados, acontecimientos adversos graves. En cuanto a los leves y moderados, sobre todo gastrointestinales, de aceptación y palatabilidad, no eran objeto del estudio. En cuanto a las alteraciones bioquímicas y hematológicas, frecuentes en esta etapa de la vida, hemos observado que existen abundantes valores fuera del rango, tanto por defecto (159 bioquímicas y 66 hematológicas) como por exceso (265 bioquímicas y 103 hematológicas).

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos concluir que en nuestro estudio la adición de un suplemento nutricional oral hiperprotéico contribuye favorablemente en la mejoría del estado nutricional de los sujetos mayores de 65 años con desnutrición ubicados en residencias geriátricas. Esta mejoría se expresa en forma de incremento significativo del peso corporal, del IMC y del GNRI, así como en una mejoría de determinados parámetros hematológicos y bioquímicos. Sin embargo, también podemos concluir que desconocemos cuáles son las consecuencias de estas mejoras, qué repercusión tienen en la calidad de vida del paciente, su impacto en la supervivencia y cómo medir las mismas. Todos estos puntos deberían ser estudiados en ulteriores estudios. Con todo, estos resultados nos llevan a recomendar una vigilancia de la nutrición de los sujetos mayores ubicados en residencias geriátricas y la incorporación a la dieta del paciente desnutrido de aportes de suplementos nutricionales hiperproteicos.

Agradecimientos

El estudio GERIEIRE se ha llevado a cabo gracias a una Beca Abbott Nutrition SENPE 2007.

No hay conflictos de intereses.

Anexo 1

Listado de autores adicionales. Santiago Ruiz Grima¹, Carmen Pascual Cruz², Francisco Robles Agudo³, Encarna Ortuño⁴, Pedro Luis Lloreda Rosino⁵, Jesús González de La Puente⁶, Carlos Pagán Pomar⁷, Santiago Coucheiro Vilar⁸, Geonys García Gómez⁹, Juan Carlos Pastor de la Fuente⁹, José Ramón Rodríguez Aizcorbe¹⁰, María Fernanda López-Navarrete¹¹, Roberto Prieto Sanz¹², Belén Calavia Sos¹³, Francisco Gómez¹⁴, M^a Teresa Escuder Pérez¹⁵, José Eugenio Delgado Ferreiro¹⁶, Montserrat Benajes Martínez¹⁷, Rocío Rodríguez Méndez¹⁸, M^a Resurrección González Fernández¹⁹, Dolores Aldecoa Martínez Conde²⁰, Gregorio Sánchez Romero²¹, Francisco Jiménez Muela²², José Darío Villasmil Medrano²³, Javier Sancho Agull²⁴, Fernando Bárcena Amigo²⁵, Cecilia Martín Bravo²⁶, Carmen Li Vento Fernández de Lara²⁷, Luis Alberto Ruiz Ríos²⁸, Eloy Ortíz Cachero²⁹, Francisco Javier González³⁰, M^a Jesús Sanz Ibáñez³¹, Eduard De Bie³², Lidia Server Romero³³, Pilar Navarro Moreno³⁴, Manuel Rosa García³⁵, Miguel Ángel Caballero Barrigón³⁶, M^a Pilar López Viñas³⁷, Olga Cortizo Suárez³⁷, Iciar Miranda Mora³⁸, Eduardo Comas Ribas³⁹, Rosa María Ramos Ibáñez⁴⁰, Esperanza Ramón Alonso⁴¹, Darío Treviño Hernando⁴², Consuelo Imaz Gonzalez⁴³, Ismael Sobrón⁴³, Nieves Bosch Conde⁴⁴, Dolores Cubí Muntanya⁴⁵, Francisco Manuel Suárez⁴⁶, Antonio Gomáriz Guijarro⁴⁷, Pere Vozmediano Fernández⁴², María José de Juan García⁷, Carolina Martínez Fontana⁴⁸.

¹Residencia para mayores Colmenar Viejo. Madrid. ²Residencia Edad de Oro, Madrid. ³Hospital de Cantoblanco, Madrid. ⁴Residencia Novaire, Elda, Alicante. ⁵Residencia 3ª Edad de Noja, Cantabria. ⁶Residencia Care León Buendía I, León. ⁷Residencia Llar dels Ancians, Palma de Mallorca. ⁸Residencia Savia, San Antonio de Benageber. ⁹Residencia San Juan de Dios, El Álamo, Madrid. ¹⁰Residencia Virgen de la Luz, Madrid. ¹¹Residencia de mayores Puente Real, Badajoz. ¹²Residencia Raíces, Valladolid. ¹³Residencia para mayores UDP, El Moreral, Zaragoza. ¹⁴Residencia Ciudad de Matrimonios Ancianos Ntra. Sra. Del Carmen, Ciudad Real. ¹⁵Residencia SAR Fontibre, Zaragoza. ¹⁶Residencia ECO-PLAR, Madrid. ¹⁷Residencia de ancianos Hogar San José, Teruel. ¹⁸Centro Los Nogales Vista Alegre, Madrid. ¹⁹Residencia La Alborada, León. ²⁰Residencia Moscatelares, Madrid. ²¹Clínica Nuestra Señora del Pilar, Málaga. ²²Residencia de Ancianos Ave María, Oviedo. ²³Residencia Sol y Vida, Madrid. ²⁴Residencia Novaire, Cocentaina, Alicante. ²⁵Residencia Geriátrica Los Robles, Cantabria. ²⁶Residencia la Arbolada y Residencia Santa Ana, Valladolid. ²⁷Residencia de Ancianos San José, Valladolid. ²⁸Residencia 3ª edad de la CAM Villaviciosa de Odón, Madrid. ²⁹Residencia de Ancianos Sierra del Cuera, Posada de Llanes, Asturias. ³⁰Residencia Las Camillas, Salamanca. ³¹Residencia Los Ángeles, Madrid. ³²Residencia Novaire, Alcoy, Alicante. ³³Residencia Novaire, Campello, Alicante. ³⁴Residencia Novaire, San Vicente. ³⁵Residencia Asistida de Puerto-

llano, Ciudad Real. ³⁶Residencia El Castillo, Valladolid. ³⁷Residencia Mixta / Residencia Sanyres, León. ³⁸Residencia Nuestra Señora del Camino, León. ³⁹Residencia de Mayores Cedrillas, Cedrillas, Teruel. ⁴⁰Residencia Santa María de Cabañas, La Almunia de Doña Godina, Zaragoza. ⁴¹Residencia Turia - IASS Teruel, Teruel. ⁴²Clínica Guadalupe, Barcelona. ⁴³Residencia Sanyres, La Rioja. ⁴⁴Residencia Solimar, Massanassa, Valencia. ⁴⁵Hospital Sant Jaume, Barcelona. ⁴⁶Residencia de Ancianos Larrañaga, Avilés, Asturias. ⁴⁷Residencia asistida de 3ª edad Espinardo, Murcia. ⁴⁸Residencia San Luis, Madrid.

Referencias

- Morley JE, Silver AJ. Nutritional Issues in Nursing Home Care. *Ann Intern Med* 1995; 123: 850-9.
- Mías C, Jürschik P, Massoni T y cols. Evaluación del estado nutricional de los pacientes mayores atendidos en una unidad de hospitalización a domicilio. *Nutr Hosp* 2003; 6-14.
- Martínez-Camacho HA, García-Mena A, González-Ramírez JR. Evaluación del estado nutricional del paciente geriátrico. *Med Int Mex* 2007; 23: 229-33.
- Casimiro C, García-de-Lorenzo A, Usán L. Prevalence of decubitus ulcer and associated risk factors in an institutionalized Spanish elderly population. *Nutrition* 2002; 18: 408-12.
- Burger SG, Kaiser-Jones J, Bell, JP. Malnutrition and dehydration in nursing homes: key issues in prevention and treatment. National Citizens' Coalition for Nursing Home Reform, 2000. New York: The Commonwealth Fund; 2000 [citado 10 feb 2010]. Disponible en : http://www.commonwealthfund.org/usr_doc/burger_mal_386.pdf
- Shock NW. Current trends in research on the physiological aspects of aging. *J Am Geriatr Soc* 1967; 15: 995-1000.
- Fitten LJ, Morley JE, Gross PL y cols. Depression. *J Am Geriatric Soc* 1989; 37: 459-72.
- Stratton RJ, Elia M. A critical systematic analysis of the use of oral nutrition supplements in the community. *Clinical Nutrition* 1999; 18: 29-84.
- Cereda E, Pusani C, Limonta D y cols. The ability of the Geriatric Nutritional Risk Index to assess the nutritional status and predict the outcome of home-care resident elderly: a comparison with the Mini Nutritional Assessment. *Br J Nutr* 2009; 102: 563-70.
- Cereda E, Zagarri A, Vanotti A, et al. Geriatric Nutritional Risk Index and overall-cause mortality prediction in institutionalized elderly: a 3-year survival analysis. *Clin Nutr* 2008; 27: 717-23.
- De Groot CP, Sette S, Zajkas G y cols. Euronut-SENECA study on nutrition and the elderly. Nutritional status: anthropometry. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 31-42.
- Carbajal A, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B, et al: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España (3). Estado nutricional: Antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28: 230-42.
- Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989; 27 (Supl. 3): 178-89.
- De Luis D, Aller R. Revisión sistemática del soporte nutricional en las úlceras por presión. *An Med Interna* 2007; 24: 342-5.
- Chamorro-Quirós J, Cerón-Fernández E, García-Fernández FP. Úlceras por presión. *Nutr Clin Med* 2008; 65-84.
- Cederholm T, Jagren C, Hellstrom K. Outcome of protein energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 1995; 98: 67-74.
- Agarwal N, Acevedo F, Leighton LS y cols. Predictive ability of various nutritional variables for mortality in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1173-8.

Original

Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante

Y. Barrios¹, M. Espinoza² y M. A. Barón³

¹Magister en Nutrición. Profesora del Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. ²Magister en Gerencia y Tecnología de la Información. Profesora del Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). ³Magister en Nutrición. Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela.

Resumen

La hepcidina, péptido antimicrobiano, cuya síntesis se encuentra regulada por el estado del hierro e inflamación, juega un importante papel en la homeostasis del hierro en pacientes hemodializados (HD). Es medida a través de la prohepcidina sérica.

Objetivo: Determinar los niveles séricos de prohepcidina y su relación con ferritina sérica, proteína C reactiva (PCR) y albúmina en pacientes HD tratados o no con eritropoyetina recombinante (EPO), que asistieron a un Centro de Salud del Estado Carabobo-Venezuela.

Metodología: Esta investigación es de tipo descriptiva, correlacional y de campo, cuya muestra estuvo conformada por 71 pacientes HD; 57 de éstos tratados con EPO. Se determinó prohepcidina sérica, ferritina, hemoglobina, hematocrito, PCR y albúmina. Se definió anemia (hemoglobina < 10 g/dL) y deficiencia de hierro (ferritina < 100 ng/mL) de acuerdo al criterio recomendado por grupo K/DOQUI. Valores de referencia: Albúmina 3,5 a 4,8 g/dL, para procesos inflamatorios agudos (PCR > 10 mg/L).

Resultados: El promedio para la prohepcidina fue de 397,5 ng/mL. Se observó un alto porcentaje de anemia (87,3%) y un 22,5% de pacientes con ferritina sérica baja. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ferritina, albúmina, PCR y prohepcidina, entre pacientes con y sin tratamiento con EPO. Solo la variable PCR se correlaciona significativamente ($\rho = 0,276$; $p = 0,020$), con prohepcidina.

Conclusión: Pacientes HD presentan niveles elevados de prohepcidina, esto pudiera deberse al proceso inflamatorio frecuentemente observado en estos pacientes y no al estado de hierro medido a través de los niveles de ferritina sérica.

(Nutr Hosp. 2010;25:555-560)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4448

Palabras clave: Prohepcidina. Anemia. Deficiencia de hierro. Inflamación. Diálisis.

Correspondencia: Yubire Barrios.
E-mail: ybarrios@gmail.com / ybarrios1@uc.edu.ve

Recibido: 11-IV-2009.
Revisado: 14-VII-2009.
Aceptado: 19-VIII-2009.

PRO-HEPCIDIN, ITS RELATION WITH INDICATORS OF IRON METABOLISM AND OF INFLAMMATION IN PATIENTS HEMODIALYZED TREATED OR NOT WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

Abstract

Hepcidin, an antimicrobial peptide which synthesis is regulated by iron status and inflammation, plays an important role in iron homeostasis in hemodialysed (HD) patients. It is measured by measuring serum prohepcidin.

Objective: To determine serum prohepcidin levels and their relationship with serum ferritin, C reactive protein (CRP), and albumin in HD patients treated or not with recombinant erythropoietin (EPO) that attended the Health Centre of the Carabobo State in Venezuela.

Methodology: This is a descriptive, correlational, and field investigation with a sample comprised by 71 HD patients of whom 57 were treated with EPO. Serum prohepcidin, ferritin, haemoglobin, hematocrit, CRP, and albumin were determined. Anaemia (haemoglobin < 10 g/dL) and iron deficiency (ferritin < 100 ng/mL) were defined according to the criteria recommended by the K/DOQUI group. Reference values: Albumin 3.5-4.8 g/dL, and for acute inflammatory conditions (CRP > 10 mg/L).

Results: The mean value for prohepcidin was 397.5 ng/mL. A high percentage of anaemia was observed (87.3%) and 22.5% of the patients had low levels of serum ferritin. There were no statistically significant differences for ferritin, albumin, CRP, or prohepcidin, between patients with and without EPO therapy. Only the CRP value was significantly correlated ($\rho = 0.276$; $p = 0.020$) with prohepcidin.

Conclusion: HD patients present high levels of prohepcidin, and this may be due to the common ongoing inflammatory process in these patients and not to the iron status measured through serum ferritin levels.

(Nutr Hosp. 2010;25:555-560)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4448

Key words: Prohepcidin. Anaemia. Iron deficiency. Inflammation. Dialysis.

Introducción

La anemia es una de las principales características de la insuficiencia renal crónica (IRC), y aunque el déficit en la secreción de eritropoyetina es el principal mecanismo patogénico, su origen es multifactorial. Otro factor involucrado, capaz de inhibir la eritropoyesis, corresponde al estado inflamatorio crónico particular de los pacientes hemodializados (HD), debido a la producción de toxinas urémicas, que conduce al establecimiento de una anemia de tipo inflamatorio¹, originando la activación de moléculas proinflamatorias², una respuesta inapropiada del sistema inmunitario, una mayor duración de episodios de respuesta inflamatoria sistémica y un mal pronóstico³.

La prohepcidina, prohormona de 84 aminoácidos codificado por el gen localizado en el cromosoma 19, es el precursor de una hormona la hepcidina, que se produce en el hígado, se distribuye en el plasma y es excretada por orina, siendo responsable de la homeostasis del metabolismo del hierro (Fe), partícipe de su absorción intestinal, del reciclaje del mismo por parte de los macrófagos y de la movilización de sus depósitos a nivel hepático^{4,6}. Su síntesis se incrementa por sobrecargas de este metal y disminuye por anemia o hipoxia^{2,4,7}. Se le ha definido además, como reactante de fase aguda tipo II, mediador de la anemia inflamatoria y de la inmunidad innata, incrementándose notablemente en sangre en pacientes con enfermedades inflamatorias, causando hipoferremia por inhibición de la absorción duodenal del hierro y por el incremento del secuestro del hierro por parte de macrófagos y hepatocitos^{9,10}. De haber un proceso inflamatorio en los pacientes HD, la producción de hepcidina se estimularía por inducción hepática de las interleuquinas (IL-6 e IL-1 β) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mientras que la producción de otras proteínas de fase aguda como la albúmina disminuye¹¹.

En Nefrología, la deficiencia de hierro y la inflamación crónica, son las entidades clínicas más importantes que causan resistencia al tratamiento con eritropoyetina exógena. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), tratados con eritropoyetina frecuentemente presentan deficiencia de hierro, con valores séricos normales o elevados de ferritina y valores altos de proteína C reactiva (PCR)¹².

Desde el punto de vista clínico, la hepcidina aunque se aisló por primera vez en orina humana, su cuantificación en sangre se ha visto limitado por la ausencia de métodos analíticos para tal fin. Sin embargo, en la actualidad se cuenta con métodos diagnósticos que determinan en suero el precursor de esta hormona, la prohepcidina¹³.

Algunos autores, han demostrado aumento de prohepcidina, tanto en pacientes con IRC dializados y tratados con eritropoyetina recombinante humana (EPO, siglas en inglés)^{12,13} como en aquellos pacientes que no han recibido ningún tratamiento, lo cual pudiera suge-

rir que los riñones juegan un rol importante tanto en la síntesis como en la secreción del mismo^{12,14}.

Cuando en los pacientes HD se presenta un proceso inflamatorio, se activan las diversas células de inmunidad y aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias, mientras que la producción de otras proteínas de fase aguda disminuye, lo cual explicaría el aumento de las tasas de producción de esta prohormona debida a la reacción inflamatoria, trayendo como consecuencia la aparición de la deficiencia funcional de hierro, observada en estos pacientes.

El objetivo de la presente investigación fue determinar los niveles séricos de prohepcidina y su relación con los niveles séricos de ferritina, PCR y albúmina en pacientes HD tratados o no con EPO, que asistieron a un Centro de Salud del Estado Carabobo-Venezuela.

Materiales y métodos

Esta investigación es de tipo descriptiva, correlacional y de campo. La población estuvo constituida por 124 pacientes HD que asistieron a una Clínica del Riñón ubicada en el Municipio Naguanagua de la Ciudad de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. La muestra fue de tipo intencional no probabilística, conformada por 71 pacientes hemodializados (4 a 5 horas, tres veces por semana), que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: estado clínico estable, ausencia de complicaciones cardiovasculares, ausencia de malignidad, sin evidencias de pérdidas de sangre por causas diferentes al procedimiento de diálisis, tales como úlceras, sangre oculta, hemólisis y trombocitopenia, por lo menos durante seis meses previos al estudio, tratados o no con EPO. De éstos, sólo 57 de los pacientes fueron tratados con EPO, considerándose como criterios de tratamiento: valores de hemoglobina < 8 g/dL; valores de Ferritina sérica $\geq$ 100 mg/L; administrada en dosis de 50 U/Kg intravenosa (IV) posdiálisis. Obteniéndose toda esta información del médico tratante.

La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, según lo promulgado por la Declaración de Helsinki (2004)¹⁴.

A los sujetos seleccionados según los criterios establecidos, se les extrajo en condiciones de ayuno, 10 mL de sangre por punción venosa periférica, de los cuales 3 mL fueron distribuidas en un tubo con anticoagulante (EDTA) para las determinaciones hematológicas. Con los 7 mL restantes, mediante centrifugación se obtuvo el suero libre de hemólisis, y se almacenó a -70 °C hasta el momento de la determinación de las pruebas bioquímicas.

Se determinó hemoglobina y hematocrito utilizando el método automatizado (Cell Dyn 1600). Entre los parámetros bioquímicos se determinaron: prohepcidina, ferritina, albúmina y PCR. Se utilizó el método de ELISA (DRG Diagnostics) en las determinaciones séricas de prohepcidina y ferritina; el método colorí-

métrico para la prueba de albúmina y en el caso de PCR se utilizó el método turbidimétrico (Turbox de Orion Diagnostica).

Según el criterio recomendado por grupo K/DOQUI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative); grupo de expertos en enfermedades renales crónicas, se define anemia en pacientes HD, valores de Hemoglobina inferiores a 10 g/dL y de Hematocrito por debajo de 33%; y deficiencia de hierro a un valor de ferritina sérica inferior a 100 ng/mL¹⁶.

El valor de referencia utilizado en la prueba de albúmina fue de 3,5 a 4,8 g/dL. Para la PCR se consideró indicativos de procesos inflamatorios agudos cuando los valores se encontraron por encima de 10 mg/L¹⁷. En relación a la prohepcidina no existen en la actualidad valores de referencia establecidos.

El análisis de los datos se realizó mediante la utilización del paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 12.0 para Windows. Se calcularon los estadísticos descriptivos (promedios, desviación estándar, medianas, frecuencias absolutas y relativas) a todas variables. Se usó la prueba de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad de las variables y como las mismas no seguían una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas. Las relaciones entre las variables se estudiaron a través del Coeficiente de Correlación de Spearman y para establecer la comparación entre dos grupos se aplicó la prueba de Mann-Whitney. El criterio de significación estadística fue de $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados obtenidos en el presente estudio pertenecen a una muestra de 71 pacientes que asistieron a una Clínica del Riñón ubicada en el Municipio Naguanagua de la Ciudad de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela; cuya edad promedio fue de $50,1 \pm 12,4$ años; 29 mujeres y 42 hombres.

Las características de los indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes HD se muestran en la tabla I. En relación a los valores promedios de los indicadores del metabolismo del hierro se observaron valores bajos para los parámetros hemoglo-

Tabla I <i>Estadísticos descriptivos de las variables en estudio en los pacientes HD pertenecientes al estudio (n = 71)</i>			
Variables	Mínimo	Máximo	$\bar{X} \pm DE$
Hemoglobina (g/dL)	5,6	12,3	$8,6 \pm 1,4$
Hematocrito (%)	10,0	38,0	$27,0 \pm 4,5$
Ferritina (ng/mL)	13,7	617,1	$211,3 \pm 137,1$
Albúmina (g/dL)	3,1	5,4	$4,1 \pm 0,3$
PCR (mg/dL)	0,1	12,8	$2,4 \pm 2,9$
Prohepcidina (ng/mL)	92,0	842,0	$397,5 \pm 212,0$

Tabla II <i>Comparación de medias para las variables evaluadas según tratamiento con EPO</i>				
	Tratamiento con EPO	n	$\bar{X} \pm DE$	p
Hemoglobina (g/dL)	Sí	57	$8,3 \pm 1,3$	0,012*
	No	14	$9,4 \pm 1,5$	
Hematocrito (%)	Sí	57	$26,5 \pm 4,4$	0,042*
	No	14	$29,3 \pm 4,7$	
Ferritina (ng/mL)	Sí	57	$216,5 \pm 135,8$	0,410
	No	14	$189,9 \pm 145,3$	
Albúmina (g/dL)	Sí	57	$4,1 \pm 0,3$	0,776
	No	14	$4,2 \pm 0,4$	
PCR (mg/dL)	Sí	57	$2,4 \pm 3,0$	0,538
	No	14	$2,4 \pm 2,5$	
Prohepcidina (ng/mL)	Sí	57	$391,1 \pm 215,7$	0,789
	No	14	$423,2 \pm 201,7$	

*Mann-Whitney U, significativo.

bina y hematocrito y valores superiores a los 100 ng/mL para ferritina sérica. El porcentaje de pacientes con anemia fue de 87,3% y con ferritina sérica baja fue de 22,5% (datos no presentados en tablas). Los promedios asociados a los indicadores de inflamación (albúmina y PCR), se encuentran normales. El valor promedio de prohepcidina de los pacientes evaluados fue de 397,5 ng/mL y la mediana de 484,0 ng/mL. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables en estudio entre hombres y mujeres.

En la tabla II, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de las concentraciones séricas de ferritina, albúmina, PCR y prohepcidina entre los pacientes con y sin tratamiento con EPO. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables Hemoglobina y Hematocrito.

Los resultados que se presentan en la tabla III, indican que solo la variable PCR se correlaciona significativamente ($p = 0,020$), con los niveles séricos de pro-

Tabla III <i>Relación entre la prohepcidina y los indicadores del estado de hierro y de inflamación, en pacientes HD</i>	
Variables	Hepcidina (ng/mL) rho (nivel crítico bilateral)
Hemoglobina (g/dL)	-0,088 ($p = 0,466$)
Hematocrito (%)	-0,076 ($p = 0,527$)
Ferritina (ng/mL)	0,050 ($p = 0,682$)
PCR (mg/dL)	0,276 ($p = 0,020$)*
Albúmina (g/L)	-0,234 ($p = 0,050$)

* $p < 0,05$.

hepcidina, no ocurriendo así con el resto de las variables. La relación existente entre estas dos variables es lineal positiva; aumentan, es decir, a medida que aumentan los niveles del marcador inflamatorio (PCR) aumentan los de prohepcidina. Cabe destacar que aunque no se observó correlación significativa entre la hepcidina y la albúmina, la misma es inversa.

Discusión

Actualmente no existe una respuesta clara en relación a la determinación de los niveles de hepcidina en pacientes con IRC, pero resultados obtenidos por ciertos estudios han motivado a los investigadores a propiciar nuevos trabajos que permitan esclarecer las interrogantes en el tópico^{12,13,18}. La presente investigación reporta el primer estudio realizado en niveles de prohepcidina y su relación con ciertos indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación, en pacientes hemodializados venezolanos.

La anemia es uno de los problemas más frecuentes en los pacientes con IRC bajo tratamiento de hemodiálisis y aunque el déficit de EPO es la causa principal, su persistencia es multifactorial, siendo las alteraciones del metabolismo del hierro uno de los factores más frecuentes. Sin embargo, la IRC se ha definido como una enfermedad inflamatoria, la cual se origina por la activación de citoquinas que ocasionan la disminución de la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis¹⁹⁻²².

En la presente investigación los valores promedios de hemoglobina y hematocrito indican que los pacientes evaluados presentan anemia, ya que éstos no superan los recomendados por las Normas DOQI. Cuando se compara los valores de estos parámetros hematológicos en ambos grupos, entre los tratados y los no tratados con EPO, no se encontró diferencias significativas, lo cual parece indicar que la anemia presente, no se deba en este caso a deficiencia de eritropoyetina, sino al proceso inflamatorio frecuente en estos pacientes, provocando así resistencia al tratamiento.

No se encontró una alta correlación entre los valores de los parámetros hematológicos estudiados con los de prohepcidina, resultados que coinciden con los reportados por Taes y cols., 2004¹⁴; quienes señalan que valores elevados de esta prohormona se debe principalmente a la declinación de la función renal, por no encontrar asociación significativa entre los parámetros hematológicos evaluados y la prohepcidina.

La ferritina sérica es un reactante de fase aguda y su concentración aumenta independientemente de los depósitos de hierro, en situaciones clínicas asociadas a disfunción hepática, neoplasias, infección, malignidad y en procesos inflamatorios^{20,23}. En pacientes HD, la deficiencia de hierro funcional puede existir con niveles adecuados de los depósitos según criterios convencionales e inadecuada disponibilidad del mismo para satisfacer las demandas de la eritropoyesis. Esta alteración puede deberse a procesos inflamatorios, por

acción de citoquinas que aumentan la captación de hierro por los macrófagos del sistema retículo-endotelial disminuyendo así su disponibilidad. En pacientes con anemia debido a enfermedades inflamatorias o de infección crónica, la expresión de prohepcidina se ha asociado con niveles de ferritina sérica, por elevados depósitos de hierro o por inflamación¹².

Respecto al estado de hierro, los datos sugieren que los sujetos evaluados tenían para el momento del estudio, reservas adecuadas de hierro; evidenciado por el alto porcentaje (77,5%) de valores de ferritina sérica por encima del punto de corte de acuerdo a las normas DOQUI y por el valor promedio (211,3 ng/mL) encontrado, sin embargo no se encontró correlación significativa entre el estado del hierro medido a través de la ferritina sérica y los niveles de prohepcidina.

Los pacientes con IRC que reciben tratamiento con EPO, suelen presentar deficiencia de hierro funcional, con niveles aumentados o normales de ferritina²⁴ y valores de hepcidina sérica disminuido, siempre y cuando no exista otro factor que influya en su expresión, tales como la elevación de los niveles de las citoquinas proinflamatorias²⁵.

Los valores promedios de prohepcidina encontrados en esta investigación supera a los publicados en otros estudios por Malyszko et al. en 2005 (206 ng/mL) y 2006 (231 ng/mL) en pacientes HD^{12,26}. Aunque en el presente estudio los pacientes que recibieron tratamiento con EPO, presentaron valores séricos de prohepcidina más bajos, con respecto a los que no lo recibieron, las concentraciones de prohepcidina en ambos grupos siguen siendo elevadas y eso pudiera deberse a la deficiencia relativa de eritropoyetina endógena por un lado o a la inflamación por el otro, frecuentemente encontrado en la IRC¹². Desde el punto de vista del nefrólogo, la deficiencia de hierro y la inflamación crónica son las causas principales de la resistencia al tratamiento con EPO.

Los pacientes tratados con EPO puede suprimir la producción de hepcidina, basándose en lo reportado por Nicolas y cols., 2002, lo cual indica que la producción de este péptido disminuye por acción de la eritropoyetina²⁴. No obstante, otros estudios más recientes no soportan esta hipótesis, Kulaksiz y cols., encontraron concentraciones de prohepcidina en pacientes con IRC tratados con EPO más elevados que en sujetos sanos¹³, y Vokurka y cols., demostraron que valores de hepcidina aumentan en ratones luego de una inducción de anemia y posterior tratamiento con EPO, excluyendo el efecto inmediato del tratamiento sobre la síntesis de hepcidina²⁵.

Según Kulaksiz 2004, elevados niveles de prohepcidina en pacientes HD sugiere que el riñón pudiera estar envuelto en el metabolismo y/o eliminación de este péptido circulante. Sin embargo, en la actualidad no está claro si la prohepcidina urinaria es filtrada por la sangre o se produce en el riñón¹³.

Resultados presentados por Malyszko y cols., 2005, revelan correlación de la prohepcidina con la albúmina y triglicéridos¹². Este hallazgo enfatiza el rol del hígado

en la síntesis y el enlace entre inflamación y prohepcidina en pacientes HD. En esta investigación no se encontró correlación significativa entre la prohepcidina y la albúmina, considerado un reactante de fase aguda negativa, sin embargo se encontró correlación positiva entre la prohormona y los valores de PCR, contrario a lo reportado por el mismo autor. Esto pudiera deberse a que en pacientes HD la absorción del hierro es aún más baja cuando los niveles de PCR aumentan, como consecuencia de la expresión de la hepcidina que juega un papel importante en esta patología²⁷. Malysko y cols., consideran que la correlación no encontrada con la PCR en su estudio se deba a la poca sensibilidad del método utilizado para expresar estado inflamatorio en la uremia y a la presencia de otros posibles factores que pudiera estar influyendo¹². La controversia de los resultados encontrados entre estas proteínas de fase aguda y los valores de prohepcidina en los trabajos publicados, pudiera deberse a la diferencia de la respuesta inmunológica de las mismas, frente al proceso inflamatorio agudo presente en los pacientes con IRC²⁸.

En este estudio no se determina hepcidina ya que el único kit disponible comercialmente, es el de la prohormona, desarrollado por Kulaksiz y cols., 2004¹³. La limitante de la determinación de hepcidina sérica se debe al paso inverso de transcripción y amplificación que utiliza la reacción en cadena de polimerasa para determinar sus niveles de ARNm en anticuerpos hepáticos o policlonales en orina¹².

La falta de correlación entre la hepcidina y el estado de hierro observada en estos pacientes HD, pudiera deberse a que se midió el precursor de esta hormona (prohepcidina) y no la hormona *per se*. Es posible que la prohepcidina sea un indicador del metabolismo del hierro y de inflamación, menos activo que la hepcidina²⁹. Tomosugi y cols., han desarrollado métodos analíticos semicuantitativos para hepcidina usando espectrometría de masa y sistemas de ProteinChip³⁰, demostrando que concentraciones de la hepcidina de 25 aminoácidos, son significativamente más altas en pacientes HD, que en sujetos sanos y se correlacionaron positivamente con niveles séricos de ferritina y concentraciones de IL-6. Kato y cols., demostraron también que concentraciones séricas de ésta hepcidina se correlaciona con ferritina, pero no con PCR en pacientes HD y no encontraron diferencias entre la misma y los valores encontrados en paciente que recibieron o no el tratamiento con EPO²⁹.

En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que los pacientes HD presentan niveles elevados de prohepcidina, debido al proceso inflamatorio frecuentemente observado en estos pacientes, y no al estado de hierro medido a través de los niveles de ferritina sérica. Sin embargo, es necesario trabajar en la creación de posibles técnicas que mejoren la determinación de la hormona en sangre y de esta manera aclarar las discrepancias encontradas en diferentes estudios, cuando se compara con los indicadores del metabolismo del hie-

rro e inflamación. Estas futuras investigaciones, permitirían resolver la frecuencia de los trastornos del metabolismo del hierro, la repercusión del déficit de este metal, al afectar el estado nutricional e inmunológico en los pacientes con IRC, aplicando antagonistas de hepcidina como terapia de suplementación, especialmente en pacientes con una respuesta baja a la eritropoyetina recombinante.

Agradecimiento

Los autores de este trabajo agradecen el financiamiento del mismo, al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad de Carabobo, al personal médico y de salud de la Clínica del Riñón Naganagua, especialmente al Dr. David López, por su valiosa colaboración.

Así mismo, reconocemos el meritorio apoyo técnico y científico del Dr. Ulises Leal y del Lic. Julio Cesar González, en la realización de esta investigación.

Referencias

1. Bruzzone ME. Anemia por déficit de hierro en pacientes hemodializados. *Rev Nefrol Dial y Transp* 1999; 47: 11-20.
2. Ganz, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
3. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2005; 20: 115-20.
4. Forrellat BM, Gautier du Défaix GH, Fernández DN. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16: 149-60.
5. Beaumont C. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Med Sci* 2004; 20: 68-72.
6. Brissot P, Troade MB, Loreal O. The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 107-15.
7. Loréal O, Brissot P. Hepcidin: small molecule, large future. *Rev Med Interne* 2003; 24: 213-5.
8. Vyoral D, Petrák J. Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1768-73.
9. Ganz T. Hepcidin- a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-82.
10. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin Invest* 2004; 113: 1271-6.
11. Katsume A, Saito H, Yamada Y, Yoroze K, Ueda O, Akamatsu K y cols. Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine* 2002; 20: 304-11.
12. Malysko J, Malysko J, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiw M. Is Hepcidin a link between Anemia, Inflammation and Liver Function in Hemodialyzed Patients? *Am J Nephrol* 2005; 25: 586-90.
13. Kulaksiz H, Gehrke S, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735-43.
14. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 387-9.

15. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2004). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Asamblea Médica Mundial. Tokio.
16. Wish J. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: S4-8.
17. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment prevention and control. A guide for programme managers. Report of WHO/UNICEF/UNU 2001. Geneva: Document WHO/NHD/01.3. [en línea] 2001 [Citado 2009, Enero 08]. Disponible en: http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_controlpdf.
18. Shinzato T, Abe K, Furusu A, Harada T, Shinzato K, Miyazaki M, Kohno S. Serum pro-hepcidin level and iron homeostasis in Japanese dialysis patients with erythropoietin (EPO)-resistant anemia. *Med Sci Monit* 2008; 14: 431-7.
19. Muñoz M, Campos A, García J y Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 15: 9-19.
20. Schwartz AB, Prasad V, Garcha J. Anemia of chronic kidney disease: A combined effect of marginal iron stores and erythropoietin deficiency. *Dialysis & Transplantation* 2004; 33: 758-66.
21. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interaction in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19: 53-61.
22. Weinstein CN, Roy MD, Fleming MF, Loda JJ y Wolfsdorf NC. Inappropriate expression of hepcidina is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-81.
23. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99: 3505-16.
24. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 327-35.
25. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006; 55: 667-74.
26. Malysko J, Malysko J, Pawlak K, Mysliwiw M. Hepcidin, Iron Status, and Renal Function in Chronic Renal Failure, Kidney Transplantation, and Hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81 (11): 832-7.
27. Deicher R, Hörl WH. Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 521-4.
28. World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. Report of a Joint WHO/CDC Technical Consultation on the Assessment of iron status at the population level (2004: Geneva, Switzerland). Second Edition 2007.
29. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 115-21.
30. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H y cols. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381-7.

Original

Polyphenolic profile and antiproliferative activity of bioaccessible fractions of zinc-fortified fruit beverages in human colon cancer cell lines

A. Cilla¹, M.^a J. Lagarda¹, R. Barberá¹ and F. Romero²

¹Nutrition and Food Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Valencia. Burjassot, Valencia, Spain. ²Hero Infant Nutrition Institute. Alcantarilla, Murcia, Spain.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer risks could be reduced by polyphenol-rich diets that inhibit tumour cell growth.

Aims: To determine the polyphenolic profile of four fruit beverages (FbZn, FbZnFe, FbZnM and FbZnFeM) as affected by the presence of Zn with/without Fe and with/without skimmed milk, and the digestion conditions. To evaluate the antiproliferative activity of bioaccessible fractions against Caco-2 and HT-29 cells. To clarify whether cell cycle arrest and/or apoptosis is involved in their possible antiproliferative activity.

Methods: The polyphenolic profiles were analyzed by RP-HPLC-DAD before and after *in vitro* gastrointestinal digestion. Cell proliferation and viability were measured using Trypan blue test, mitochondrial enzyme activity by means MTT test, cell cycle distribution using flow cytometry and apoptosis by means Hoechst dye.

Results and discussion: The presence of zinc, iron and/or milk decreased the soluble extractable phenolic content before digestion probably by chelate formation, FbZn and FbZnFe being the samples with the highest soluble extractable phenolics. After digestion, a decrease in phenolics was observed in all zinc-fortified samples (up to 32% with respect to the original fruit beverages) - the FbZnFeM sample showing the lowest soluble extractable phenolic content, though with the lowest percentage decrease in phenolics (14%). FbZnM digest (~50 µM total soluble extractable phenolics) was the sample that most inhibited Caco-2 and HT-29 cell proliferation after 24 h of incubation, without cytotoxicity. The specific combination of phytochemicals in FbZnM digest proved cytostatic and significantly suppressed proliferation through cell cycle arrest in the S-phase in both cell lines, without apoptosis.

(Nutr Hosp. 2010;25:561-571)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4480

Key words: Fruit beverages. *In vitro* gastrointestinal digestion. Polyphenols. Colon cancer cells. Antiproliferative activity.

PERFIL POLIFENÓLICO Y ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA DE LAS FRACCIONES BIOACCESIBLES DE BEBIDAS A BASE DE ZUMO DE FRUTAS SUPLEMENTADAS CON CINC EN LÍNEAS CELULARES HUMANAS DE CÁNCER DE COLON

Resumen

Introducción: Los riesgos de cáncer colorrectal podrían reducirse mediante dietas ricas en polifenoles, los cuales pueden inhibir el crecimiento de células tumorales.

Objetivos: Determinar cómo el perfil polifenólico de cuatro bebidas a base de zumo de frutas (FbZn, FbZnFe, FbZnM and FbZnFeM) puede verse afectado por la presencia de Zn con/sin Fe y con/sin leche desnatada, así como por las condiciones de digestión gastrointestinal. Evaluar la actividad antiproliferativa de las fracciones bioaccesibles en células Caco-2 y HT-29. Averiguar si un arresto en el ciclo celular y/o apoptosis están implicados en su posible actividad antiproliferativa.

Métodos: Los perfiles polifenólicos se analizaron mediante RP-HPLC-DAD antes y después de la digestión gastrointestinal *in vitro*. La proliferación y viabilidad celular se determinaron con el azul tripán, la actividad enzimática mitocondrial por medio del test MTT, la distribución del ciclo celular por citometría de flujo y la apoptosis mediante la sonda fluorescente Hoechst.

Resultados y discusión: La presencia de cinc, hierro y/o leche disminuyó el contenido de polifenoles solubles extraíbles antes de la digestión, probablemente por formación de quelatos. Tras la digestión, se observa un descenso en los polifenoles en todas las muestras suplementadas con cinc (hasta un 32% con respecto a las bebidas de frutas originales), siendo la muestra FbZnFeM aquella con menor contenido de polifenoles solubles extraíbles, aunque con el menor porcentaje de descenso de polifenoles (14%). La muestra digerida de FbZnM (~50 µM polifenoles totales solubles extraíbles) fue la que más inhibió la proliferación de las células Caco-2 y HT-29 tras 24 h de incubación, sin citotoxicidad. La combinación específica de compuestos fitoquímicos en la fracción bioaccesible de FbZnM actuó de forma citostática, disminuyendo la proliferación celular de forma significativa mediante arresto del ciclo celular en la fase S en ambas líneas celulares, no acompañado de apoptosis.

(Nutr Hosp. 2010;25:561-571)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4480

Palabras clave: Bebidas a base de zumo de frutas. Digestión gastrointestinal *in vitro*. Polifenoles. Células de cáncer de colon. Actividad antiproliferativa.

Correspondence: Antonio Cilla.
E-mail: antonio.cilla@uv.es

Recibido: 19-VIII-2009.
Aceptado: 20-VIII-2009.

Introduction

Colon cancer is one of the most common cancers in developed countries, and it is recognized to be an environmental disease influenced by diet and lifestyle practices.¹ In fact, Western diets (typically dense in fat and energy and low in fiber) are associated with an increased risk. Thus, dietary modification through plant derived polyphenolic-rich foods could be a good and cost-effective strategy for reducing colorectal cancer incidence due to direct exposure of the intestinal epithelium to these dietary ingredients.² Among the bioactive phytochemical compounds present in our diet, polyphenols are the most abundant antioxidants,³ and suggested mechanisms for their anticancer effects include antioxidant and antiproliferative activities, as well as subcellular signaling pathways such as the induction of cell-cycle arrest and apoptosis.⁴ Nevertheless, polyphenols must reach the target tissues in sufficient amounts to exert their biological effects.⁵

From a physiological perspective, food after consumption undergoes a gastrointestinal digestion process that may affect the native antioxidant potential of the complex mixture of polyphenols present in the food matrix before reaching the proximal intestine.⁶ In this sense, a decrease in dietary polyphenols in fruit juices subjected to *in vitro* gastrointestinal digestion has been reported.⁷⁻¹⁰ However, the majority of studies related to the antiproliferative activity of phytochemicals have been conducted with isolated polyphenols or crude extracts, which is unrealistic and may overestimate the biological activity, since no account is taken of digestion.¹¹ Thus, we maintain that the use of real foods, although subjected to *in vitro* digestion, is more physiologically relevant to the situation found after actual oral ingestion. In this context, antiproliferative activity of digested chokeberry juice has been reported in Caco-2 cells.¹²

Zinc is second only to iron among those elements for which a human nutritional requirement has been established.¹³ The adverse health consequences of zinc deficiency vary with age and can affect from schoolchildren to elderly people, mainly in developing countries. However, it was not until 2002 that Zn deficiency was included as a major risk factor to global and regional burden of disease, along with Fe, vitamin A and I deficiency.¹⁴ Among the intervention strategies to combat mineral (iron and zinc) deficiency in developing countries, short-term measures such as supplementation and fortification can be used to alleviate this situation.¹⁵ In this sense, the development of functional foods has increased spectacularly in recent years, including the design of new fruit beverages supplemented with minerals (iron and zinc) and milk which could be helpful in the context of dietary food strategies to prevent mineral deficiency and chronic diseases, especially some types of cancer - including those of the digestive tract. The use of this kind of beverages for zinc supplementation alone or in combination with iron and/or milk could be of interest for two reasons: a) fruit beverages lack zinc absorption inhibitors

such as phytates, and b) is increased the contribution of antioxidants from the diet that may act in concert with inner antioxidants (i.e. ascorbic acid and polyphenols) present in fruit beverages. Milk derived proteins and iron are well-known dietary factors which can form chelates with polyphenols in the lumen, reducing their bioaccessibility under conditions of *in vitro* digestion, as previously reported in green tea,¹⁶ red wine,¹⁷ and by our group in fruit beverages supplemented with iron and iron plus skimmed milk.¹⁸ However, to our knowledge, there are no reports on the effect of zinc or mixtures of zinc with iron and/or skimmed milk on polyphenol bioaccessibility in foods. Thus, since zinc belongs to the transition group in the same way as Fe, it could also modify polyphenol bioaccessibility in fruit beverages.

Bioaccessible fractions of these fruit beverages have previously demonstrated a cytoprotective effect on Caco-2 cells against H₂O₂-induced oxidative stress⁶. In addition, fruit beverage digest (Fb digest) exerted antiproliferative activity in Caco-2 cells due to arresting of the cell cycle in the S-phase, accompanied by a decrease in both cyclins B1 and D1, without apoptosis.¹⁸

Objectives

The main objectives of this study in four zinc-fortified fruit beverages are: i) to determine the polyphenolic profile as affected by the presence of Zn with/without Fe and with/without skimmed milk, and the digestion conditions; ii) to evaluate the antiproliferative activity of bioaccessible fractions against Caco-2 and HT-29 colon cancer cell lines; and iii) to clarify whether cell cycle arrest and/or apoptosis is involved in their possible antiproliferative activity.

Materials and methods

Samples

Four fruit beverages (Fb) made from juice concentrates of grape, orange and apricot, and fortified with zinc (1.6 mg/100 mL of fruit beverage) with/without iron (3 mg/100 mL of fruit beverage) and with/without skimmed milk (1.04 g skimmed milk powder/100 mL of fruit beverage) (FbZn, FbFeZn, FbZnM and FbZn-FeM) were manufactured and supplied by the Research and Development Department of Hero Spain, S.A. (Alcantarilla, Murcia, Spain). The composition of these fruit beverages is reported in table I.

In vitro gastrointestinal digestion

Fruit beverages (Fbs) were subjected to successive *in vitro* gastric and intestinal digestion, as previously described.¹⁹ Blank of digestion was run in parallel and consisted of an equivalent volume of cell culture-degree

Table I
Composition of the fruit beverages analyzed

Component g/100 g	Sample			
	FbZn	FbFeZn	FbZnM	FbFeZnM
Osmosis water	58.7	58.7	57.7	57.7
Apricot puree	24.5	24.5	24.5	24.5
Grape concentrate	7.2	7.2	7.2	7.2
Orange concentrate	4.2	4.2	4.2	4.2
Sugar	5.1	5.1	5.1	5.1
Skimmed milk powder	–	–	1.0	1.0
Pectin	0.354	0.354	0.354	0.354
L-ascorbic acid	0.054	0.054	0.054	0.054
Fe-sulphate	–	0.003	–	0.003
Zn-sulphate	0.0016	0.0016	0.0016	0.0016

Fb = fruit beverage (grape + orange + apricot).

Fe: supplemented with Fe sulphate (3 mg/ 100 mL of fruit beverage).

Zn: supplemented with Zn sulphate (1.6 mg/ 100 mL of fruit beverage).

M: skimmed milk (1.04 g skimmed milk powder/100 mL of fruit beverage).

water subjected to the same *in vitro* digestion (mixture of enzymes + salts). After digestion, and to ensure inactivation of enzymes and stability of phenolic compounds, aliquots of the bioaccessible fractions (hereafter termed Fb digests) were acidified to pH 2.0 with formic acid (1.5%), filtered through a Millex-HV₁₃ 0.45 µm membrane filter (Millipore Corp. Bedford, USA) and analyzed using RP-HPLC-DAD to determine the composition of soluble extractable phenolics. It has been recognized that analysis of soluble compounds recovered after digestion of a food sample, is a good estimate of those compounds that have been released from the food matrix into the digestive juice and that become bioaccessible.²⁰

Sample preparation

The protocol described by Cilla et al.¹⁸ was applied. Aliquots of 10 mL of fruit beverages and Fb digests were centrifuged at 3,890 g for 15 min at room temperature. The majority of concentrated juices are very rich in phenolic compounds. For this reason it was necessary to dilute supernatants of fruit beverages (sample-to-water ratio 1:2) in distilled-deionized water. Then, supernatants of fruit beverages and Fb digests were filtered through a Sep-Pak cartridge (a reverse-phase C-18 cartridge; Millipore, Maryland, USA) which retains phenolic compounds. The cartridges were previously activated with 10 mL of methanol (MeOH) and 10 mL of water. Every 10 mL of sample was eluted with 2 mL of MeOH, and all methanolic fractions were collected, filtered through a Millex-HV₁₃ 0.45 µm membrane filter (Millipore) and then analyzed by RP-HPLC-DAD. Fruit beverage pellets obtained after centrifugation were washed with acid methanol (MeOH/formic acid, 97:3) (sample-to-acid methanol ratio 1:2) and vortexed and sonicated for 5 min to extract the phenolic compounds. The solution was cen-

trifuged as described above, and the supernatant obtained was then filtered (0.45 µm) and analyzed by HPLC. Results of total soluble extractable phenolics shown in table II are the sum of phenolics from supernatants plus phenolics extracted from pellets.

Analysis of phenolic compounds by RP-HPLC-DAD

The analytical procedure is based on that previously described by Cilla et al.¹⁸ with slight modifications. The RP-HPLC system used for the analysis consisted of a UV/vis photodiode array detector (L-7455, Merck-Hitachi, Darmstadt, Germany), a binary pump (L-6200, Merck-Hitachi) and an autosampler (L-7200, Merck-Hitachi). Chromatographic separations of samples (35 µL of filtrates) were carried out on a 250 x 4 mm i.d., 5 µm, C₁₈ Mediterranean Sea column (Teknokroma, Barcelona, Spain) using water:formic acid (99:1, v/v) (A) and acetonitrile (B) as the mobile phases at a flow rate of 1 mL/min. The linear gradient started with 5% solvent B in solvent A, reaching 25% B at 25 min, 60% B at 35 min, 90% B at 36 min and 90% B at 41 min. Soluble extractable phenolic compounds were identified by retention time and spectra matching of standard compounds. Chromatograms were recorded at 350 nm (flavones), 320 nm (hydroxycinnamic acid derivatives), 290 nm (flavanones) and 280 nm (flavan-3-ols), and quantification was carried out using the standards apigenin, chlorogenic acid, hesperidin and (+)-catechin (all standards purchased from Sigma-Aldrich, Madrid, Spain), respectively. The amount of total soluble extractable phenolics was calculated as the sum of all the different phenolic compounds quantified by HPLC analysis, and the results were expressed as milligrams per liter of juice (mg/L).

Cell lines and culture conditions

Two human colon cancer cell lines (Caco-2 and HT-29) were used. Caco-2 cells (European Collection of Cell Cultures, ECACC 86010202, Salisbury, UK) used at passage 53-62 were grown as previously indicated⁶. In turn, HT-29 cells (American Type Culture collection, HTB-38, Rockville, MD) used at passage 6-12 were grown in Dulbecco's modified eagle medium (DMEM+GlutaMAX™-I) containing 1g/L glucose and pyruvate supplemented with 10% v/v fetal bovine serum, 1% v/v nonessential amino acids, 1% v/v HEPES, 1% v/v penicillin/streptomycin and 0.1% v/v fungizone at a final pH of 7.2-7.4 (all reagents were purchased from Gibco^a, Invitrogen, Carlsbad, USA). Cells were maintained at 37 °C in an incubator under a 5% CO₂/95% air atmosphere at constant humidity. Both colon cancer cell lines were seeded at 10⁴ cells cm⁻² density, allowed to adhere for 48 h, and used on day 3 after seeding (subconfluent homogeneously undifferentiated cells as a model of colon cancer cells). Fb digests and blank of digestion were filter sterilized (0.2 µm) prior to addition to the culture media. Medium containing Fb digests or blank of digestion at 7.5% v/v were added to the cells. The later concentration of Fb digests was chosen since it deserved the higher antiproliferative activity among the concentrations 2%, 5% and 7.5% v/v previously tested.¹⁸ This selected concentration of Fb digests provided pH values of 7-7.5 and osmolality values of 0.28-0.33 osmol/L (values within the limits tolerated by human intestinal cells), and contained ~ 50 µM total soluble extractable phenolic compounds. Cells were treated for 24 h in all experiments, and for 24 h and 48 h in cell cycle and resumption of cell cycle assays. Untreated cells were also run in parallel and subjected to the same changes in medium.

Cell proliferation and viability tests

Viability of both cell lines treated with zinc-fortified Fb digests for 24 h was established using a Neubauer hemacytometer (Bad Mergentheim, Germany) and the Trypan blue dye exclusion test. Results of proliferation and viability in fruit beverages-treated cells are expressed as the percentage of the values obtained for control (blank of digestion) cells. All experiments were performed in triplicate.

Mitochondrial enzyme activity

To discard unspecific cytotoxicity in the antiproliferative activity of zinc-fortified Fb digests, the MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,3-diphenyl tetrazolium bromide) assay was used.⁶ Experiments were performed in triplicate, and the results are expressed as the percentage of viable cells with respect to the untreated control cells.

Morphological evaluation of apoptosis

Cells (1 x 10⁴) were treated for 24 h with FbZnM digest, fixed with MeOH:acetic acid (3:1), and stained with 50 mg/mL of Hoechst 33242 dye at 37 °C for 20 min. Staurosporine 10 µM (Sigma), a well-known inducer of apoptosis, was used as positive control. Afterwards, the cells were examined under a Nikon Eclipse E800 epi-fluorescence microscope (Nikon, Tokyo, Japan). Morphological evaluation of apoptosis was carried out twice for each sample.

Flow cytometry analysis of cell cycle distribution

Cells (2 x 10⁵) were collected after treatment with FbZnM digest for 24 h and 48 h, fixed in ice-cold ethanol:PBS (70:30) for 30 min at 4 °C, further resuspended in PBS with 100 µg/mL RNase and 40 µg/mL propidium iodide, and incubated at 37°C for 30 min. DNA content (10,000 cells) was analyzed by flow cytometry (Coulter, EPICS XL-MCL, Miami, FL) at λ_{exc} = 536 nm and λ_{em} = 617 nm. The analyses of cell cycle distribution were performed in triplicate for each treatment.

Resumption of cell cycling following treatment with FbZnM digest

Cells (2 x 10⁵) were treated with FbZnM digest for 24 h and 48 h. Then, treatment and control media were replaced with fresh growth medium, and the cells were grown for an additional 24 h and 48 h following media removal, after which cell cycle distribution was determined using the method mentioned above.

Statistical analysis

All values of each assay other than cell culture studies were based on independent triplicate samples and calculated as the mean ± standard deviation (SD). In cell culture studies, each experimental group consisted of n = 3, and data were expressed as the mean ± SD of three independent experiments. Significant differences between means of three or more data sets were determined by one-way analysis of variance (ANOVA) with *post hoc* Tukey testing. Differences between two data sets were determined by the Student *t*-test. Statistical significance was accepted for *p* < 0.05 (Statgraphics Plus v. 5.1, Maryland, USA).

Results and discussion

Effect of Zn with/without Fe and with/without skimmed milk presence and in vitro gastrointestinal digestion on the polyphenolic profile of fruit beverages

The polyphenolic profile and total soluble extractable phenolic content of zinc-fortified fruit beverages

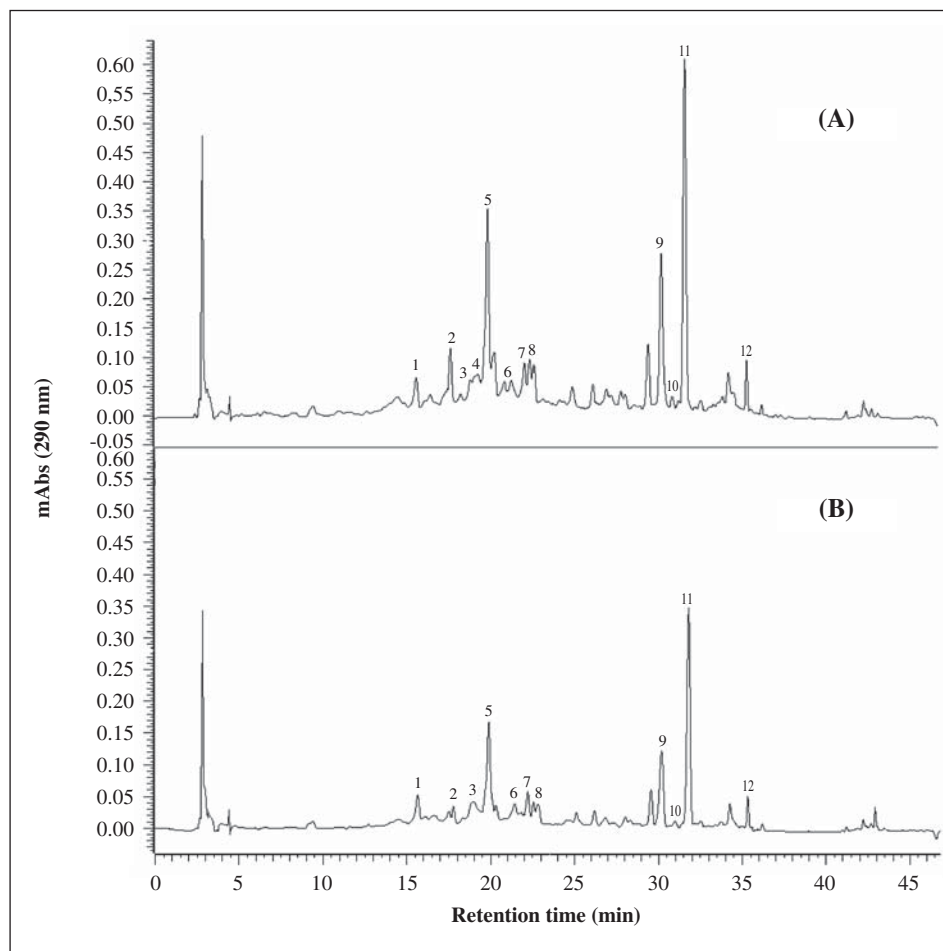


Fig. 1.—HPLC chromatograms of FbZn (A) and FbZn digest (B). (1) Neochlorogenic acid, (2) Procyanidin dimer, (3) Procyanidin trimer, (4) Procyanidin trimer, (5) Chlorogenic acid, (6) Chlorogenic acid isomer, (7) Vicenin-2 (apigenin-di-C-hexoside), (8) Hexosyl-narirutin, (9) Narirutin, (10) Procyanidin trimer, (11) Hesperidin, (12) Isosakuranetin 7-rutinoside.

before and after *in vitro* simulated gastrointestinal digestion are shown in figure 1 and table II. Four main phenolic groups were identified in the beverages: hydroxycinnamic acid derivatives, flavones, flavan-3-ols and flavanones. Twenty-seven individual phenolics were identified by their UV spectra, though only the most significant ones are shown. Total soluble extractable phenolics of zinc-fortified fruit beverages before digestion ranged from 307 to 490 mg/L (table II), in agreement with values previously reported for different fruit juices, which ranged from 293 to 3,800 mg measured as gallic acid equivalents per liter of juice.²¹

The effect of zinc alone or jointly with iron and/or skimmed milk supplementation upon the soluble extractable phenolic content of fruit beverages before and after digestion is shown in table II and figure 2. Prior to digestion, all zinc-fortified fruit beverages presented a significantly lower ($p < 0.05$) total soluble extractable phenolic content than Fb sample. Among the zinc-fortified fruit beverages, FbZn and FbZnFe showed the highest ($p < 0.05$) soluble extractable phenolic content, with losses of 14% and 20% in total phenolic content versus Fb sample - flavones and flavan-3-ols being the most affected compounds. On the other hand, milk-containing samples (FbZnM and FbZnFeM) presented the lowest

amounts of soluble extractable phenolics as compared to Fb, with a decrease of 32% and 46%, respectively - hydroxycinnamic acid derivatives and flavan-3-ols being the most affected phenolic compounds compared to FbZn and FbZnFe. These findings could be attributed, on the one hand, to metal divalent-polyphenol formation of chelates as previously reported for polyphenolic-containing beverages supplemented with iron,²² and to the formation of hydrophobic complexes between zinc and tannic acid in beers,²³ that could decrease soluble extractable polyphenols. Three possible metal-chelating domains in flavonoids have been reported: ortho-dihydroxyl groups, the presence of 5-OH and/or 3-OH in conjunction with a C4 keto group, and a large number of OH groups.²⁴ These structural requirements are present in the phenolics occurring in the fruit beverages assayed in the present study. On the other hand, casein complexation with polyphenols related to hydrogen bonding and hydrophobic interactions could also diminish soluble extractable polyphenols, as recently reported in green tea and red wine supplemented with casein and iron.^{25,26} Both facts could explain the lowest soluble extractable polyphenol content in milk plus mineral containing samples.

After digestion, a decrease in total soluble extractable phenolic compounds was observed (fig. 2). The mild

Tabla II

Main soluble extractable phenolic compound contents in Fb^a, FbZn, FbZnFe, FbZnFeM and FbZnFeM (mg/L) before and after in vitro gastrointestinal digestion. Peak number is referred to Fig. 1. Compounds are grouped according to their chemical structures

Peak number	Rt (min)	Compound	MS [M-H] ⁺	MS/MS ^a	Fb ^a	FbZn	FbZnFe	FbZnM	FbZnFeM	Fb digest ^a	FbZn digest	FbZnFe digest	FbZnM digest	FbZnFeM digest
Hydroxycinnamic acid derivatives														
1	15.5	Neochlorogenic acid	353	191, 179	36.3±0.5	28.0±4.1	21.0±0.4	19.4±0.7	12.2±0.8	11.3±0.8	11.5±0.3	12.8±0.4	12.7±0.6	6.0±0.1
5	19.8	Chlorogenic acid	353	191, 179	76.7±4.0	78.8±5.7	71.6±3.5	63.8±0.8	38.9±2.2	36.3±2.8	55.5±0.6	45.7±2.0	47.8±5.7	25.8±1.7
6	21.2	Chlorogenic acid isomer	353	191, 179	9.9±1.7	18.8±1.2	16.7±1.1	18.9±0.2	12.4±2.6	10.6±3.4	15.3±0.3	9.5±0.1	7.1±0.1	10.1±3.6
		Total: Flavones			144.4±8.0	150.4±6.7	133.3±2.6	117.7±2.2	75.1±0.6	91.2±8.0	94.7±6.1	81.8±3.7	80.1±1.4	52.2±0.8
7	22.0	Vicenin-2 (apigenin-di-C-hexoside)	593	473, 383, 353	10±1.5	5.8±0.7	5.7±0.2	6.3±1.2	5.0±0.2	7.2±1.6	4.7±1.9	5.6±0.6	3.7±0.6	4.1±0.1
		Total: Flavan-3-ols			15.3±3.6	7.7±0.4	7.2±0.1	6.9±0.1	6.3±0.2	9.5±1.9	5.8±1.9	6.8±0.3	4.5±0.7	5.1±0.1
2	17.8	PCA dimer	577	289	56.0±2.1	67.5±1.7	59.8±15.2	35.8±0.2	28.7±4.5	26.0±3.3	44.4±4.0	31.2±8.0	36.6±1.1	ND
3	19.2	PCA trimer	865	577, 289	44.1±3.2	67.1±0.6	52.5±16.2	54.2±0.4	19.5±0.1	19.5±2.1	47.7±4.6	53.3±10.8	58.2±7.1	85.7±8.1
4	19.4	PCA trimer	865	577, 289	47.2±2.1	16.4±0.6	3.1±2.1	3.8±2.6	2.5±0.1	13.6±0.5	11.0±2.0	1.6±0.1	3.3±0.6	1.3±0.2
10	31.1	PCA trimer	865	577, 289	14.7±0.2	5.3±0.4	9.1±1.6	4.0±1.1	7.7±3.7	7.2±0.3	6.2±0.1	7.4±1.4	5.4±0.6	7.2±1.5
		Total: Flavanones			194.0±9.8	154.3±5.3	124.5±1.5	102.1±7.1	57.2±6.5	68.8±10.0	109.4±12.5	94.7±0.3	103.7±23.5	94.2±9.9
8	22.3	Hexosyl-narirutin	777	580, 433, 271	17.8±0.7	10.8±0.5	16.1±3.8	8.5±1.5	8.3±0.6	16.1±1.6	10.5±1.8	8.9±0.9	8.3±1.0	11.7±6.8
9	30.1	Narirutin	579	271	41.6±7.8	39.8±0.8	45.3±1.4	38.6±1.6	40.8±2.5	33.8±1.9	39.5±1.1	38.8±1.6	34.7±3.2	30.3±0.1
11	31.5	Hesperidin	609	301	126.1±28.9	108.9±2.7	103.0±4.8	86.9±2.9	96.1±6.0	62.7±2.3	64.7±4.7	57.6±1.6	50.8±5.8	48.6±0.8
12	35.2	Didymin	593	285	10.0±1.8	9.5±0.6	8.9±0.2	9.5±0.5	8.6±0.3	7.3±0.3	7.5±0.5	7.6±0.1	6.9±1.6	6.0±0.5
		Total:			215.0±37.0	177.6±3.1	191.1±6.4	157.4±2.3	168.6±5.4	134.1±7.2	129.3±6.1	127.5±1.6	122.1±5.4	112.0±4.8
		Total phenolics:			568.7±62.1	489.7±5.2	456.0±5.5	384.2±7.1	307.1±11.4	303.6±32.2	339.2±1.6	310.7±2.1	310.4±17.6	263.8±5.7

^aAs determined by Cilla et al. (2009)¹⁸ PCA, procyanidin; ND, not detected. Values are shown as means ± SD (n = 3). The corresponding total amount for each group includes other minor compounds not shown in the Table. Total soluble extractable phenolics are the result of the sum of each different phenolic group.

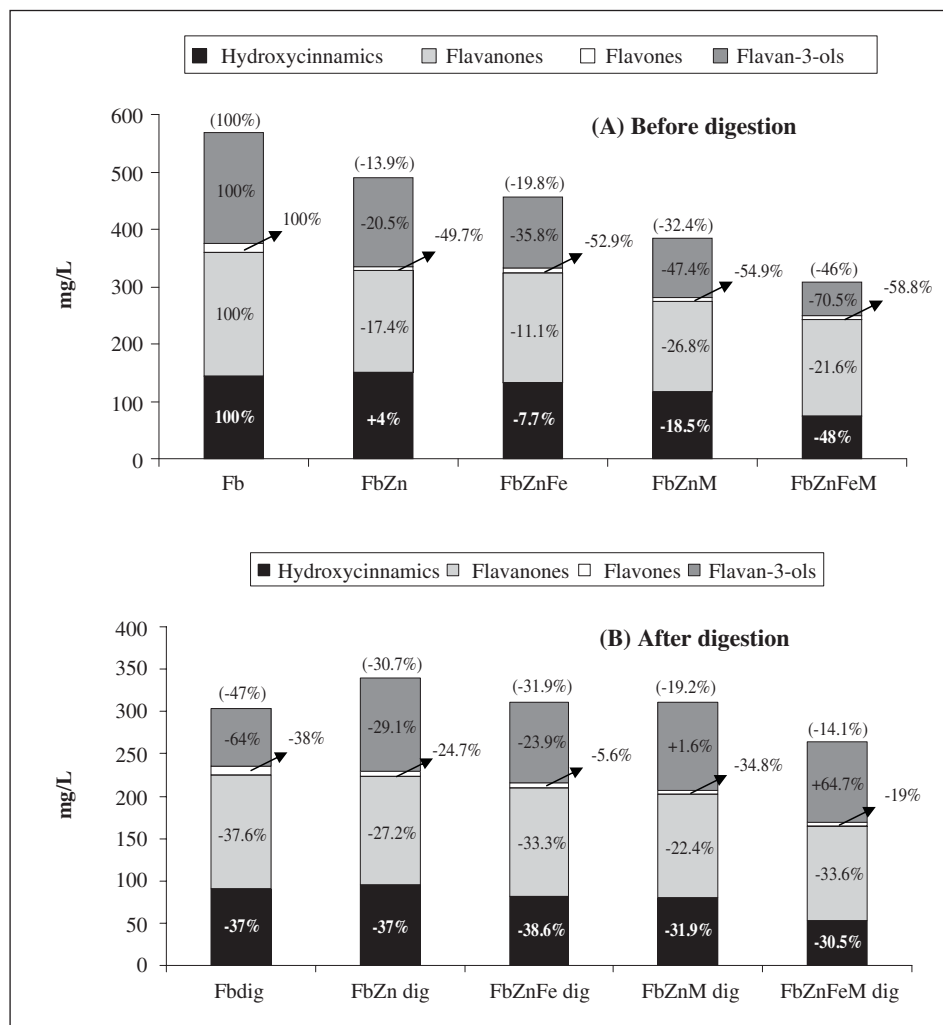


Fig. 2.—Effect of zinc, iron and milk addition on the soluble extractable phenolic content of fruit beverages before (A) and after (B) digestion. Before digestion, values inside bars are losses of each phenolic group and values between parentheses above the bars are losses of total soluble extractable phenolics compared to Fb. After digestion, values inside bars are losses of each phenolic group and values between parentheses above the bars are losses of total soluble extractable phenolics compared to their non-digested counterpart.

alkaline conditions reached during the digestion process, as well as possible interactions between polyphenols and other components in the *in vitro* digestion, such as enzymes, could explain this decrease.²⁷

Losses of up to 32% (fig. 2) were found among zinc-fortified Fb digests compared to their non-digested counterparts, this reduction being smaller than in the case of Fb digest (47%) and the same fruit beverages with iron (54%) and iron with milk (34%) but not Zn supplemented, determined in our own previous work.¹⁸ A higher affinity of iron to polyphenols than in the case of Zn could at least explain the major decrease in soluble extractable polyphenols in the presence of iron.

These results compare well with those reported of losses in soluble phenolic compounds from 15.5% to 70% after digestion in chokeberry juice,⁹ orange juice²⁸ and pomegranate juice.⁸ Following digestion, all digested samples offered similar total phenolic contents (table II), with the exception of FbZnFeM digest, which showed the lowest amount in total phenolics ($p < 0.05$) as well as in hydroxycinnamic acid derivatives and flavanones ($p < 0.05$). Despite the fact that FbZnFeM digest had the lowest content in total soluble

extractable phenolics, it showed the lowest percentage decrease in phenolics after digestion (14.1%), among the digested samples tested. Digestion of milk-containing samples (FbZnM and FbFeZnM) produces casein phosphopeptides (CPPs) from enzymatic hydrolysis of native casein, which form complexes with iron and zinc.²⁹ These Fe/Zn-CPPs complexes could diminish the formation of insoluble complexes between polyphenols and Fe/Zn, implying a lesser descent in total soluble extractable phenolics after digestion in milk-containing samples.

Flavones were the compounds most affected by the digestion process in all zinc-fortified fruit beverage digests compared to Fb digest, with a decrease of up to 53% in FbZnM digest. However, this decrease was only significant ($p < 0.05$) for milk-containing samples. Flavan-3-ols in turn showed no significant differences ($p > 0.05$) among sample digests, but in the case of the FbZnFeM digest high recovery of these compounds was shown compared to their non-digested counterparts, due to an increase in PCA trimer with retention time 19.2. However, in our previous study,¹⁸ flavan-3-ols virtually disappeared after

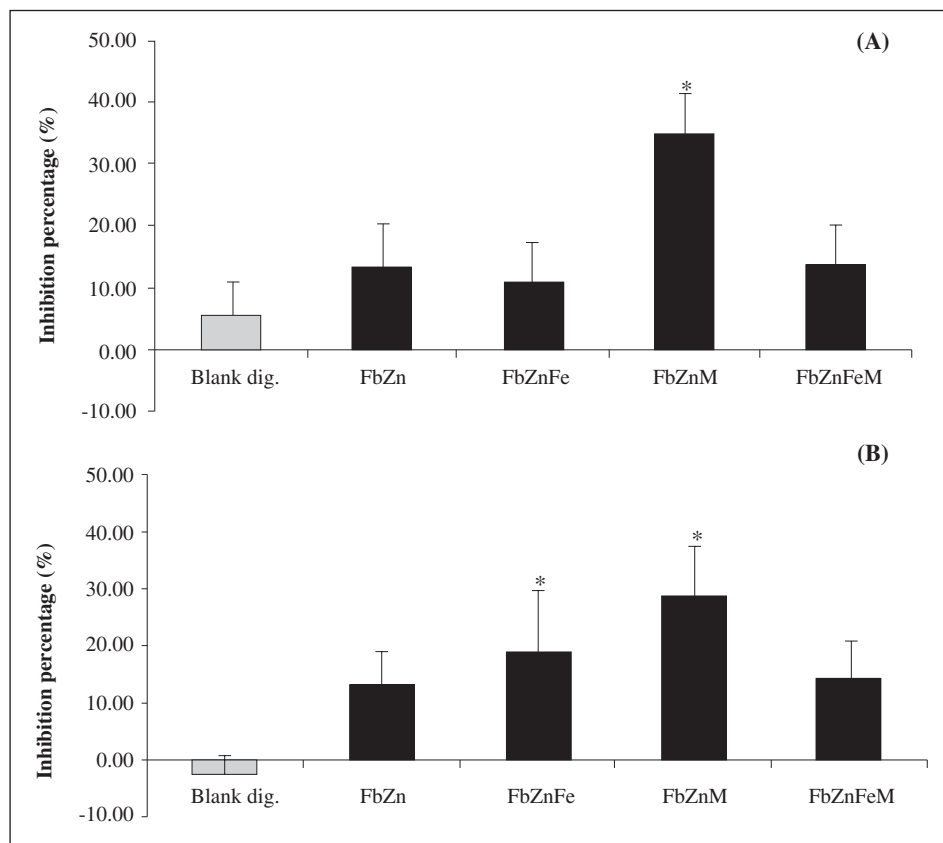


Fig. 3.—Antiproliferative effect (inhibition percentage) of 7.5% v/v in culture medium of fruit beverage digests (~ 50 μ M total soluble extractable phenolics) and blank of digestion (ultrapure water + enzymes and salts) added to Caco-2 (A) and HT-29 cells (B) treated during 24 h. Results for fruit beverage digests are referred to the values obtained upon incubation of cells with blank of digestion. Data are presented as mean values $\pm$ SD ($n = 3$). Differences with respect to the blank of digestion ($p < 0.05$).

the digestion process in FbFeM digest. On comparing the results of the present study (table II) with those of the iron-fortified samples of our previous work,¹⁸ a positive effect can be seen derived from the presence of zinc related to flavan-3-ols content in Fb digests, probably due to higher solubility of zinc-flavan-3-ols chelates versus iron-flavan-3-ols chelates. It has been reported that flavan-3-ols have high iron-good chelation properties,³⁰ and that the chelates formed are not soluble.³¹ In addition, it recently has been noted by Sreenivasulu et al.³² that specific structural polyphenols (tannic acid or polyphenolic beverages such as tea and red grape juice) could form chelates with zinc - thereby increasing its uptake in Caco-2 cells. This could be explained by a higher solubility of zinc-polyphenol chelates, since solubility is a pre-requisite before uptake in the intestinal tract, whereas these polyphenol sources decrease iron uptake.³³

Inhibition of Caco-2 and HT-29 cell proliferation by zinc-fortified fruit beverage digests

Subconfluent colon cancer cells (Caco-2 and HT-29) were preincubated during 24 h with FbZn, FbZnFe, FbZnM and FbZnFeM digests at a subtoxic dose of 7.5% v/v in culture medium (~ 50 μ M total phenolics, ~ 25 mg/mL). The zinc content of zinc-fortified digests

in the 7.5% v/v dose were: 6.2 μ M (FbZn), 6.4 μ M (FbZnFe), 9.1 μ M (FbZnM) and 6.6 μ M (FbZnFeM) calculated on the basis of a previous published work of our group.³⁴ In a previous work¹⁸ it was checked that phenolic compounds were stable in culture medium during a 24 h incubation period.

In all cases cell viability was above 95%, though on considering blank of digestion, a small decrease (~6%) in cell proliferation compared to untreated cells was observed, possibly due to the remaining digestion enzymes in the digests. Therefore, to offer more correct results on the action of phytochemicals present in Fb digests of fruit beverages, values of inhibition of cell proliferation in fruit beverage-treated cells were referred to those obtained for blank of digestion-treated cells (fig. 3). In Caco-2 cells, the highest antiproliferative activity (35% inhibition of proliferation) was achieved with FbZnM digest ($p < 0.05$), while in HT-29 cells FbZnFe digest (19%) and FbZnM digest (29%) were the samples that significantly ($p < 0.05$) inhibited cell proliferation referred to blank of digestion. Our group has recently reported a 53% inhibition of proliferation in Caco-2 cells upon continuous incubation during 24 h with Fb digest at ~50 μ M total phenolics. Supplementation of these fruit beverages with Fe (FbFe) or Fe plus milk (FbFeM) instead of Zn (FbZn) or Zn plus milk (FbZnM) shows similar (9.8% vs 13.4%; FbFe vs FbZn) or lower antiproliferative activity (20.2% vs 35.0%; FbFeM vs FbZnM), respectively.¹⁸ In accordance, Bermudez-Soto et al.¹²

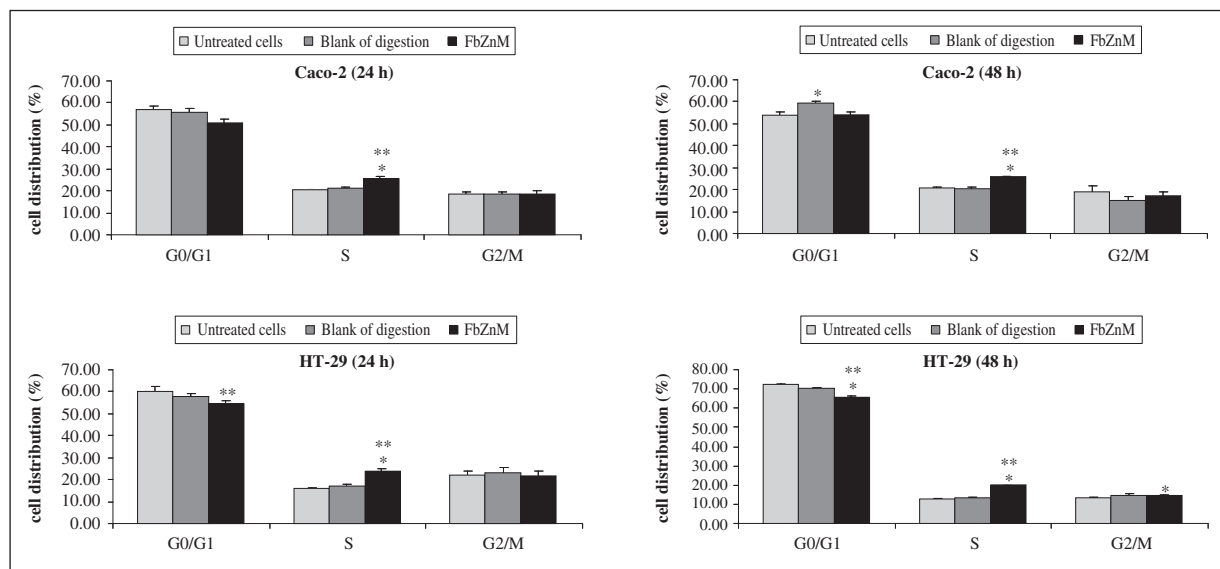


Fig. 4.—Analysis of cell cycle distribution of Caco-2 and HT-29 cells treated with FbZnM digest (~ 50 μ M total soluble extractable phenolics) for 24 h and 48 h. Data are expressed as mean values $\pm$ SD ($n = 3$). * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ (two tailed t -test) indicate a significant difference compared to untreated cells and to blank of digestion, respectively.

reported an inhibition of Caco-2 cell proliferation of 40% and 70% when subjected to repeated exposure (2 h daily for 4 days) to digested chokeberry juice at 2% (~85 μ M total phenolics) and 5%, respectively (~220 μ M total phenolics).

The ideal anticancer agent would exert maximal capacity to kill tumor cells and/or inhibit tumor growth, without toxicity and side effects upon normal tissues.³⁵ Therefore, to discard unspecific cytotoxicity in the antiproliferative action derived from zinc-fortified fruit beverage digests, we performed the MTT test. The MTT dye reduction assay is based on the catalytic activity of certain metabolic enzymes in intact mitochondria.³⁶ Accordingly, this assay gave us an idea of the mitochondrial enzyme activities of metabolically active cells. No significant differences ($p > 0.05$) in mitochondrial enzyme activities were found in both colon cancer cell lines after treatment with FbZn, FbZnFe, FbZnM and FbZnFeM digests for 24 h at ~50 μ M total phenolics compared to untreated control cells - indicating the absence of cytotoxicity in their antiproliferative activity (data not shown). Therefore, since FbZnM digest was the sample with the highest antiproliferative activity (significantly different from blank of digestion treated cells) in both cell lines without cytotoxicity, it was the only sample selected for subsequent assays to clarify the mechanism by which colon cancer cell growth was inhibited.

Mechanisms involved in the antiproliferative activity derived from FbZnM digest

Among the main events that dictate cancer evolution, uncontrolled cell proliferation and suppression of programmed cell death (apoptosis) provide the minimal

environment necessary to support cancer progression.³⁷ Targeting these pivotal events in cancers of the alimentary tract could be important for developing dietary preventing strategies. Thus, to unravel one of the possible mechanisms involved in the inhibition of cell proliferation after FbZnM digest treatment for 24 h at ~50 μ M total phenolics, we carried out the morphological evaluation of apoptosis by monitoring changes in nuclear chromatin distribution that can be stained by the DNA-binding fluorochrome Hoechst 33242 dye. Incubation of Caco-2 and HT-29 cells with FbZnM digest mirrored the pattern followed by untreated and blank of digestion treated cells (data not shown), thus indicating the absence of apoptosis in our model cell system, as previously indicated by our group with Fb digest.¹⁸

Another mechanism involved in the antiproliferative action derived from FbZnM digest could be mediated by modulation of cell cycle progression. Cell cycle progression is regulated by the activity of cyclins, a family of proteins which activate the so-called cyclin-dependent-kinases (Cdks). In general, uncontrolled expression of cyclins and/or Cdks leads to either tumorigenesis or cell cycle arrest.³⁸ Treatment of Caco-2 and HT-29 cells for 24 h and 48 h with FbZnM digest at ~50 μ M total phenolics led to a significant ($p < 0.05$) increase in the proportion of cells in the S-phase in both cell lines, concomitant to a decrease ($p < 0.05$) in G0/G1-phase (only in HT-29 cells), and no differences in G2/M phase compared to blank of digestion-treated cells (fig. 4). These results suggest that the specific combination of phytochemicals present in FbZnM digest could modulate the proliferation of Caco-2 cells by blocking progression of the cell cycle in the S-phase, in agreement with our previous work in which Fb digest treatment for 24 h at ~50 μ M total phenolics

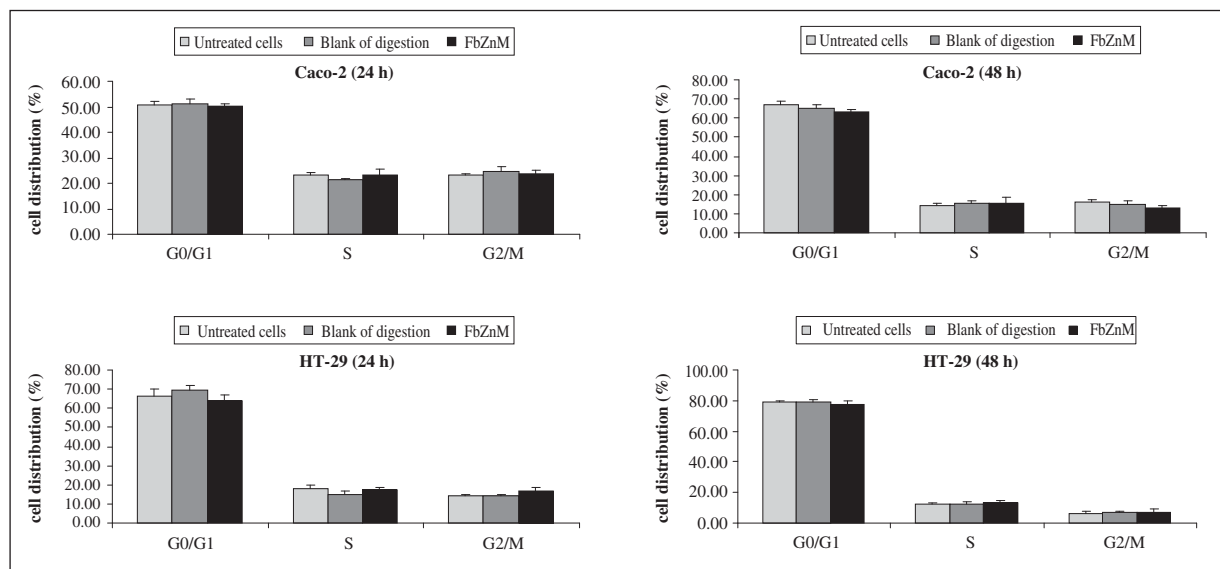


Fig. 5.—Resumption of cell cycle in Caco-2 and HT-29 cells 24 h and 48 h following removal of FbZnM digest (~ 50 μ M total soluble extractable phenolics). Treatment media were removed and replaced with growth medium alone, and cells were grown for an additional 24 h and 48 h. Data are expressed as mean values $\pm$ SD ($n = 3$).

exerted antiproliferative activity in Caco-2 cells due to arresting of the cell cycle in the S-phase, accompanied by the decrease in both cyclins B1 and D1.¹⁸

Naturally occurring plant-derived phytochemicals of the human diet, such as polyphenols, are of particular interest as potential sources of compounds with cytostatic activity, due to the fact they are inherently low in toxicity.³⁹ If FbZnM digest were to exert a cytostatic effect without cytotoxicity, the cells should regain normal proliferation following removal of FbZnM digest from treatment media in contact with the cells. To demonstrate this, treatment media was replaced with fresh growth medium, and cell cycle proliferation was determined 24 h and 48 h after media renewal. The results indicated that both Caco-2 and HT-29 cells can recover and resume normal proliferation and cycling after FbZnM digest was removed (fig. 5). In agreement with this, chokeberry juice digest-treated Caco-2 cells treated 2 h daily for 4 days at 80 μ M total phenolics recovered normal proliferation after replacement of treatment media by fresh growth medium.¹² This same observation was reported when human breast (MDA-MB-435 and MCF-7) and colon (HT-29) cancer cells recovered normal cell cycling within a day of tangeretin and nobiletin removal - supporting the hypothesis that both flavonoids only exert a cytostatic effect, without inducing damage likely to delay or suppress cell growth and/or survival.⁴⁰

Conclusion

Fortification of fruit beverages with zinc, with/without iron and with/without milk decreased the soluble extractable phenolic content before digestion, probably due to the formation of chelates. After digestion, a dra-

matic decrease in total soluble extractable phenolics was observed in all zinc-fortified samples (up to 32% with respect to the original fruit beverages) - the FbZn-FeM sample showing the lowest soluble extractable phenolic content, though with the least losses of soluble extractable phenolics after digestion (14%). FbZnM digest (~50 μ M total soluble extractable phenolics) inhibited colon cancer cell proliferation (35% and 29% in Caco-2 and HT-29 cells, respectively), without causing cytotoxicity. FbZnM digest did not induce apoptosis but arrested the cell cycle in the S-phase in both cell lines. In addition, cells resumed normal cycling after FbZnM digest removal, indicating a cytostatic effect derived from the specific combination of phytochemicals present in this fruit beverage against colon cancer cells *in vitro*. Nevertheless, it is important to point out that *in vitro* studies are not always completely extrapolable to the *in vivo* situation, therefore, animal and human trials would be necessary to confirm the beneficial effects on these fruit beverages.

Acknowledgements

We thank Hero España, S.A. for providing the fruit beverages. We also acknowledge Drs. Ana Flores and Rosa Giner for their help with the cell cycle and apoptosis work, and HPLC analyses, respectively. This study was financially supported by project AGL2004-07657-C02-01 (CICYT, Spain), and was partially funded by GVARVIV2007-096 (*Generalitat Valenciana*, Spain) and by the Consolider Ingenio 2010 Programme, FUN-C-FOOD CSD2007-063. Antonio Cilla holds a FPI grant from the Ministry of Science and Innovation (Spain).

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55: 74-108.
2. Bruce WR, Giacca A, Medline A. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1271-9.
3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
4. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 381-406.
5. Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I. Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. *Food Chem* 2007; 101: 492-501.
6. Cilla A, Laparra JM, Alegría A, Barberá R, Farré R. Antioxidant effect derived from bioaccessible fractions of fruit beverages against H₂O₂-induced oxidative stress in Caco-2 cells. *Food Chem* 2008; 106: 1180-7.
7. Gil-Izquierdo A, Gil MI, Ferreres F, Tomás-Barberán FA. In vitro availability of flavonoids and other phenolics in orange juice. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 1035-41.
8. Pérez-Vicente A, Gil-Izquierdo A, García-Viguera C. In vitro gastrointestinal digestion study of pomegranate juice phenolic compounds, anthocyanins, and vitamin C. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 2308-12.
9. Bermúdez-Soto MJ, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT. Stability of polyphenols in chokeberry (*Aronia melanocarpa*) subjected to in vitro gastric and pancreatic digestion. *Food Chem* 2007; 102: 865-74.
10. Perales S, Barberá R, Lagarda MJ, Farré R. Antioxidant capacity of infant fruit beverages; influence of storage and in vitro gastrointestinal digestion. *Nutr Hosp* 2008; 23: 547-53.
11. Coates EM, Popa G, Gill CIR, McCann MJ, McDougall GJ, Stewart D, Rowland I. Colon-available raspberry polyphenols exhibit anti-cancer effects on in vitro models of colon cancer. *J Carcinog* 2007; 6: 1-13.
12. Bermúdez-Soto MJ, Larrosa M, García-Cantalejo JM, Espín JC, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT. Up-regulation of tumour suppressor carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in human colon cancer Caco-2 cells following repetitive exposure to dietary levels of a polyphenol-rich chokeberry juice. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 259-71.
13. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007; 137: 1101-5.
14. Ezzati M, Loez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
15. Gibson RS. Zinc: the missing link in combating micronutrient malnutrition in developing countries. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 51-60.
16. Alexandropoulou I, Komaitis M, Kapsokafalou M. Effects of iron, ascorbate, meat and casein on the antioxidant capacity of green tea under conditions of in vitro digestion. *Food Chem* 2006; 94: 359-65.
17. Argyri K, Komaitis M, Kapsokafalou M. Iron decreases the antioxidant capacity of red wine under conditions of in vitro digestion. *Food Chem* 2006; 96: 281-9.
18. Cilla A, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, Espín JC, Barberá R. Availability of polyphenols in fruit beverages subjected to in vitro gastrointestinal digestion and their effects on proliferation, cell cycle and apoptosis in human colon cancer Caco-2 cells. *Food Chem* 2009; 114: 813-20.
19. Cilla A, Perales S, Lagarda MJ, Barberá R, Farré R. Iron bioavailability in fortified fruit beverages using ferritin synthesis by Caco-2 cells. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 8699-703.
20. Versantvoort CHM, Oomen AG, Van de Kamp E, Rempelberg CJM, Sips AJAM. Applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 31-40.
21. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4026-37.
22. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Brit J Nutr* 1999; 81: 289-95.
23. Pohl O, Prusisz B. Fractionation analysis of manganese and zinc in beers by means of two sorbent column system and flame atomic absorption spectrometry. *Talanta* 2007; 71: 1616-23.
24. Khokhar S, Owusu Apenten RK. Iron binding characteristics of phenolic compounds: some tentative structure-activity relations. *Food Chem* 2003; 81: 133-40.
25. Arts MJTJ, Haenen GRMM, Wilms LC, Beetstra SAJN, Heijnen CGM, Voss HP, Bast A. Interactions between flavonoids and proteins: effect on the total antioxidant capacity. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 1184-7.
26. Argyri K, Proestos C, Komaitis M, Kapsokafalou M. Phenolic compounds in red wine digested in vitro in the presence of iron and other dietary factors. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56: 213-22.
27. Friedman M, Jurgens HS. Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 2101-10.
28. Gil-Izquierdo A, Zafrilla P, Tomás-Barberán FA. An in vitro method to simulate phenolic compound release from the food matrix in the gastrointestinal tract. *Eur Food Res Technol* 2002; 214: 155-9.
29. Miquel E, Alegría A, Barberá R, Farré R. Speciation analysis of calcium, iron, and zinc in casein phosphopeptide fractions from toddler milk-based formula by anion exchange and reversed-phase high-performance liquid chromatography-mass spectrometry/flame atomic-absorption spectroscopy. *Anal Bioanal Chem* 2005; 381: 1082-8.
30. Van Acker SABE, Van den Berg DJ, Tromp MNJL, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van der Vijgh WJF, Bast A. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Rad Biol Med* 1996; 20: 331-42.
31. Brown RC, Klein A, Simmons WK, Hurrell RF. The influence of jamaican herb teas and other polyphenol-containing beverages on iron absorption in the rat. *Nutr Res* 1990; 10: 343-53.
32. Sreenivasulu K, Raghu P, Ravinder P, Nair KM. Effect of dietary ligands and food matrices on zinc uptake in Caco-2 cells: Implications in assessing zinc bioavailability. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 10967-72.
33. Boato F, Wortley GM, Liu RH, Glahn RP. Red grape juice inhibits iron availability: application of an in vitro digestion/Caco-2 cell model. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6935-8.
34. Cilla A, García-Nebot MJ, Perales S, Lagarda MJ, Barberá R, Farré R. In vitro bioaccessibility of iron and zinc in fortified fruit beverages. *Int J Food Sci Tech* 2009; 44: 1088-92.
35. Stadler WM, Ratain MJ. Development of target-based antineoplastic agents. *Invest New Drugs* 2000; 18: 7-16.
36. Jang JH, Surh YJ. Protective effect of resveratrol on b amyloid-induced oxidative PC12 cell death. *Free Rad Biol Med* 2003; 34: 1100-10.
37. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-8.
38. Damia G, Broggin M. Cell cycle checkpoint proteins and cellular response to treatment by anticancer agents. *Cell cycle* 2004; 3: 46-50.
39. Milner JA. Strategies for cancer prevention: the role of the diet. *Brit J Nutr* 2002; 87: S265-S272.
40. Morley KL, Ferguson PJ, Koropatnick J. Tangeretin and nobletin induce G1 cell cycle arrest but not apoptosis in human breast and colon cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 251: 168-78.

Original

Role of -55CT polymorphism of UCP3 gene on non alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in patients with obesity

R. Aller¹, D. A. De Luis², O. Izaola², M. González Sagrado², R. Conde², T. Alvarez¹, D. Pacheco² and M. C. Velasco²

¹Departement of Gastroenterology. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Spain. ²Institute of Endocrinology and Nutrition, Medicine School and Unit of Investigation. Hospital Rio Hortega. University of Valladolid. Valladolid. Spain.

Abstract

Background and aims: Some studies have pointed to a role of UCP3 in the regulation of biochemical and fat parameters in overweight patients. The aim of our study was to investigate the influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene (rs1800849) on histological changes and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods: A population of 39 patients with NAFLD was recruited in a cross sectional study. The inclusion criterion was the presence of biopsy-proven NAFLD. A biochemical analysis of serum (lipid profile, and adipocytokines) was measured. An anthropometric analysis was assessed, too. Genotype of UCP3 gene -55CT was studied

Results: Nine patients (23%) had the genotype 55CC (mutant type group) and 30 patients (77%) 55CT (wild type group). TT genotype was not detected. Insulin levels and HOMA were higher in mutant type group (insulin: 17.7 ± 10.9 mUI/L vs 11.9 ± 4.7 mUI/L; $p < 0.05$) and (HOMA: 3.2 ± 1.8 vs 4.5 ± 2.8 ; $p < 0.05$). Adiponectin levels were lower in mutants type group (36.5 ± 28.1 ug/ml vs 21.5 ± 18.6 ug/ml; $p < 0.05$). Moderate-severe inflammation and moderate-severe steatosis were more frequent in mutant type group, with higher levels of insulin and lower levels of adiponectin than mild stages.

Conclusion: -55CT genotype is associated with high insulin resistance and low adiponectin levels than -55CC genotype. Patients with -55CT genotype have more frequently moderate-severe steatosis and inflammation than -55CC genotype.

(Nutr Hosp. 2010;25:572-576)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4484

Key words: -55CT polymorphism of UCP3 gene. Biopsy. Insulin resistance. Steatosis. Obesity.

Correspondence: Daniel Antonio de Luis Román.
Associated Professor of Nutrition.
Executive Director of Institute of Endocrinology and Nutrition.
Medicine School. Valladolid University.
C/ Los Perales, 16.
47130 Simancas. Valladolid. Spain.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 25-VIII-2009.
Aceptado: 26-VIII-2009.

EFFECTO DEL POLIMORFISMO -55CT SOBRE EL HÍGADO GRASO Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON SOBREPESO

Resumen

Introducción y objetivos: Algunos trabajos han señalado una relación entre el polimorfismo de UCP3 y parámetros bioquímicos y antropométricos en pacientes con sobrepeso. El objetivo de nuestro trabajo es valorar la influencia del polimorfismo -55CT del gen UCP3 (rs1800849) en parámetros histológicos y resistencia a la insulina en paciente con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y sobrepeso.

Material y métodos: Se seleccionó una muestra de 39 pacientes con EHNA. El criterio de inclusión fue la presencia de EHNA comprobado con biopsia hepática. Se realizó una evaluación analítica (lípidos y adipocitoquinas, así como una evaluación antropométrica. Se evaluó el genotipo de UCP3 -55CT.

Resultados: Un total de 9 pacientes (23%) presentaron el genotipo mutado 55CC y 30 pacientes (77%) 55CT (genotipo salvaje). El genotipo TT no fue detectado. Los niveles de insulina y de resistencia a la insulina (HOMA) fueron más elevados en los pacientes con genotipo mutado (insulina: 17.7 ± 10.9 mUI/L vs 11.9 ± 4.7 mUI/L; $p < 0.05$) y (HOMA: 3.2 ± 1.8 vs 4.5 ± 2.8 ; $p < 0.05$). Los niveles de adiponectina fueron más bajos en los pacientes con genotipo mutado (36.5 ± 28.1 ug/ml vs 21.5 ± 18.6 ug/ml; $p < 0.05$). La inflamación moderada-severa y la esteatosis moderada-severa fue más frecuente en el grupo mutado, con niveles mas elevados de insulina y más bajos de adiponectina que en los estadios leves.

Conclusión: El genotipo -55CT se asocia a niveles más elevados de insulina y más bajos de adiponectina que el genotipo -55CC. Los pacientes con genotipo -55CT presentan con más frecuencia esteatosis e inflamación en grado moderado severo que los pacientes con genotipo 55CC.

(Nutr Hosp. 2010;25:572-576)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4484

Palabras clave: -55CT polimorfismo de UCP3. Biopsia. Insulin resistencia. Esteatosis. Obesidad.

Introduction

Non-alcoholic fat liver disease (NAFLD) is a common liver disease characterized by elevated serum aminotransferase levels, hepatomegaly and accumulation of fat in liver accompanied by inflammation and necrosis resembling alcoholic hepatitis in the absence of heavy alcohol consumption.¹ Although not all patients with NAFLD are obese, obesity is considered the most important risk factor.

In different studies, waist to hip circumference ratio was correlated with degree of steatosis on liver biopsy.² Insulin resistance has been associated with fat liver and NAFLD, too.³ The association with insulin resistance and obesity has also suggested that NAFLD should be considered part of the metabolic syndrome with hyperlipidemia, glucose intolerance, hypertension, and obesity.⁴

Adipose tissue secretes several bioactive proteins, or adipocytokines, that regulate hepatic and peripheral glucose and lipid metabolism. These adipocytokines include leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), resistin, and adiponectin. Recently, Hui et al.⁵ suggested that raised serum leptin levels in non alcoholic steatohepatitis (NASH) may be a reflection of the failure of leptin to stimulate hepatic lipid turnover, it could be called as a leptin resistance status. Reduced adiponectin level is associated with more extensive liver necroinflammation and may contribute to the development of necroinflammatory forms of NAFLD.⁶ However, relationship with genetic factors such as single nucleotide polymorphism remains unknown.

For example, uncoupling protein 3 (UCP3) belongs to a family of mitochondrial transporters that could uncouple the oxidative phosphorylation by increasing the proton leak of the inner mitochondrial membrane.⁷ Decreased expression or function of UCP3 could reduce energy expenditure and increase the storage of energy as fat.⁸ Some studies have pointed to a role of UCP3 in the regulation of whole body energy homeostasis,⁹ diet induced obesity,¹⁰ and regulation of lipids as metabolic substrates.¹¹

The C/C genotype of a polymorphism in the UCP3 promoter (-55C->T) (rs1800849) is associated with increased expression of UCP3 mRNA in muscle of Pima Indians.¹² Other authors have reported that the -55 T/T genotype is associated with increased BMI.¹³ It was shown that T/T genotype was associated with an atherogenic lipid profile in French Caucasians and with a decreased risk of type 2 diabetes.¹⁴ Recently, a study realized in our country (North Area) has demonstrated an apparently lower risk of obesity in UCP3 -55 C/T carriers.¹⁵

The aim of our study was to investigate the influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on the histological changes and insulin resistance of NAFLD and adipocytokines levels in overweight patients.

Subjects and methods

Subjects

Consecutive 39 overweight Spanish whites born in Castilla-Leon subjects seen between 2004 and 2007 were enrolled for this study. The exclusion criteria was hepatitis B, C, cytomegalovirus, Epstein Barr infections, nonorgan-specific autoantibodies, alcohol consumption, diabetes mellitus, intolerance fasting glucose, medication (blood-pressure lowering medication and statins) and hereditary defects (iron and copper storage diseases and alpha 1-antitrypsin deficiency). These patients were studied in a Nutrition Clinic Unit. The study was approved by the institutional ethics committee. These patients were studied in a Nutrition Clinic Unit and signed an informed consent.

Liver biopsies

The diagnosis of liver steatosis was confirmed by percutaneous liver biopsy performed in all subjects with a 1.6 mm Menghini-type biopsy needle. Liver samples were routinely processed, sectioned, and stained with hematoxylin-eosin and Manson's trichome. All biopsies were studied by the same liver pathologist (T.A.G.). Histology was analysed using the Brunt classification.¹⁶ Steatosis was graded as follows: mild (< 5% of hepatocytes affected); moderate-severe ($\geq$ 5% of hepatocytes affected). The Brunt system also includes as grading: portal inflammation, ballooning, lobular inflammation and staging fibrosis: stage 1: zone 3 perivenular perisinusoidal/pericellular fibrosis, focal or extensive; stage 2: as above with focal or extensive periportal fibrosis; stage 3: bridging fibrosis, focal or extensive; stage 4: cirrhosis. In our study, fibrosis stage was divided as absent or presence and inflammation (portal and lobulillar) stage was divided as mild or moderate-severe.

Procedures

Basal glucose, c-reactive protein (CRP), insulin, insulin resistance (HOMA), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, resistin, leptin, adiponectin, interleukin-6 and TNF- α blood levels were analyzed.

Plasma glucose levels were determined by using an automated glucose oxidase method (Glucose analyser 2, Beckman Instruments, Fullerton, California). Insulin was measured by RIA (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA) with a sensitivity of 0.5 mUI/L (normal range 0.5-30 mUI/L)¹⁷ and the homeostasis model assessment for insulin sensitivity (HOMA) was calculated using these values.¹⁸ CRP was measured by immunoturbimetry (Roche Diagnostcis GmbH, Mannheim, Germany), with a normal range of (0-7 mg/dl) and analytical sensitivity 0.5 mg/dl.

Serum total cholesterol and triglyceride concentrations were determined by enzymatic colorimetric assay (Technicon Instruments, Ltd., New York, N.Y., USA), while HDL cholesterol was determined enzymatically in the supernatant after precipitation of other lipoproteins with dextran sulfate-magnesium. LDL cholesterol was calculated using Friedewald formula.

Resistin was measured by ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, Czech Republic) with a sensitivity of 0.2 ng/ml with a normal range of 4-12 ng/ml.¹⁹ Leptin was measured by ELISA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) with a sensitivity of 0.05 ng/ml and a normal range of 10-100 ng/ml.²⁰ Adiponectin was measured by ELISA (R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) with a sensitivity of 0.246 ng/ml and a normal range of 8.65-21.43 ng/ml.²¹ Interleukin 6 and TNF alpha were measured by ELISA (R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) with a sensitivity of 0.7 pg/ml and 0.5 pg/ml, respectively. Normal values of IL6 was (1.12-12.5 pg/ml) and TNFalpha (0.5-15.6 pg/ml).^{22,23}

Weight and body mass index (BMI) were measured. Body weight was measured to an accuracy of 0.5 kg and body mass index computed as body weight/(height²).

Genotyping of UCP3 gene polymorphism

Oligonucleotide primers and probes were designed with the Beacon Designer 4.0 (Premier Biosoft International®, LA, CA). The polymerase chain reaction (PCR) was carried out with 250 ng of genomic DNA, 0.5 uL of each oligonucleotide primer (primer forward: 5'-GAT CTG GAA CTC ACT CAC CTC-3'; primer reverse: 5'-CTG TTG TCT CTG CTG CTT CT-3'), and 0.25 uL of each probes (wild probe: 5'-Fam-TAT ACA CAC GGG CTG ACC TGA-Tamra-3') and (mutant probe: 5'-Hex-CTT ATA CAC ACA GGC TGA CCT GA- Tamra -3') (Termociclador iCycler IQ (Bio-Rad®), Hercules, CA). DNA was denaturated at 95°C for 3 min; this was followed by 50 cycles of denaturation at 95°C for 15 s, and annealing at 59.3° for 45 s). The PCR were run in a 25 uL final volume containing 12.5 uL of IQTM Supermix (Bio-Rad®, Hercules, CA) with hot start Taq DNA polymerase.

Anthropometric measurements

Body weight was measured to an accuracy of 0.5 kg and body mass index computed as body weight/(height²). Waist (narrowest diameter between xiphoid process and iliac crest) and hip (widest diameter over greater trochanters) circumferences to derive waist-to hip ratio (WHR) were measured, too.

Statistical analysis

Sample size was calculated to detect differences over 2 kg of fat mass with 90% power and 5% signifi-

Table I
Changes in anthropometric variables

Parameters	55CC (n = 30)	55CT (n = 9)	p
BMI	29.5 ± 5	28.7 ± 2.5	0.45
Weight (kg)	82.6 ± 12.3	81.9 ± 13	0.34
Fat free mass (kg)	25.3 ± 9	19.5 ± 4.5	0.27
Waist circumference (cm)	97.9 ± 10	94.2 ± 9.5	0.56
Waist to hip ratio	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.71

(NS) p > 0.05, in each group with basal values.

cance. The statistical analysis was performed for the combined -55CT and -55TT as a mutant group and wild type -55CC as second group. (dominant model). The results were expressed as average ± standard deviation. The distribution of variables was analyzed with Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables with normal distribution were analyzed with a two-tailed, paired Student's-t test. Non-parametric variables were analyzed with the Mann-Whitney U test. Qualitative variables were analyzed with the chi-square test, with Yates correction as necessary, and Fisher's test. Correlation analysis was performed with Pearson and Spearman tests. Hardy-Weinberg equilibrium was assessed. A p-value under 0.05 was considered statistically significant.

Results

Thirty-nine patients gave informed consent and were enrolled in the study. The mean age was 44.1 ± 9.8 years and the mean BMI 29.2 ± 4.5 with 28 males (71.7%) and 11 females (28.3%). Nine patients (2 females/7 males) (23%) had the genotype 55CT (mutant type group) and 30 patients (6 females/24 males) (77%) 55CC (wild type group). TT genotype was not detected. All subjects were weight stable during the 2 weeks period preceding the study (body weight change, 0.22 ± 0.1 kg).

Table I shows the anthropometric variables in wild and mutant type groups. No differences were detected in fat mass or other anthropometric parameters.

Table II shows the differences in cardiovascular risk factors. Insulin levels and HOMA were higher in mutant type group than wild type group. No differences were detected in other parameters.

Table III shows adipocytokine levels. Patients with 55CC genotype had higher adiponectin levels than mutant type group.

Table IV shows the histological lesions in relation to both genotypes. Patients with mutant type group presented more moderate-severe inflammation (portal and lobulillar) (88.9%) in liver biopsy compared to patient with wild genotype (46.7%). Mutant type group had more moderate-severe steatosis (88.9%) than wild type group (46.7%).

Table II Classical cardiovascular risk factors		
Parameters	55CC (n = 30)	55CT (n = 9)
Glucose (mg/dl)	104.8 ± 28	102.1 ± 12
Total ch. (mg/dl)	218.3 ± 58.4	206.4 ± 33.3
LDL-ch. (mg/dl)	137 ± 52	119.7 ± 24.5
HDL-ch. (mg/dl)	59.4 ± 28.8	56.1 ± 17.5
TG (mg/dl)	125.2 ± 87	107.7 ± 76
Insulin (mUI/L)	11.9 ± 4.7	17.7 ± 10.9*
HOMA	3.2 ± 1.8	4.5 ± 2.8*

Ch.: Cholesterol. TG: Triglycerides

(*) p < 0.05, in each group with basal values.

Patients with moderate-severe steatosis had higher levels of insulin (15.8 ± 7.7 mUI/L vs 10.4 ± 4.7 mUI/L; $p < 0.05$) and HOMA (4.2 ± 2.2 vs 2.6 ± 1.7 ; $p < 0.05$) than patients with mild steatosis. Adiponectin levels were higher in patients with mild steatosis (42.2 ± 24.2 ug/ml vs 26.3 ± 57.0 ug/ml; $p < 0.05$).

Patients with moderate-severe inflammation had higher levels of insulin (14.9 ± 7.8 mUI/L vs 11.3 ± 5.1 mUI/L; $p < 0.05$) and HOMA (4.1 ± 2.3 vs 2.9 ± 1.7 ; $p < 0.05$) than patients with mild inflammation. Adiponectin levels were higher in patients with mild inflammation (40.5 ± 25.9 ug/ml vs 27.7 ± 26.1 ug/ml; $p < 0.05$).

Discussion

The ubiquitous expression of UCP2, the expression of UCP3 in skeletal muscle, and their homology with UCP1 made UCP3 attractive targets for studies on obesity patients and its relation with biochemical and anthropometric parameters in NAFLD patients.²⁴ UCP3 is involved in thermogenesis through the uncoupling of oxidative phosphorylation in skeletal muscle.

The C/C genotype of the polymorphism in the UCP3 promotor (-55C-> T) is associated with obesity. The frequency of C to T variant at -55 of the UCP3 gen was evaluated, frequency of the T allele was 26% among obese draftees and 26.9% in the control group.²⁵ Our group had similar prevalence, without differences in

Table III Circulating adipocytokines levels		
Parameters	55CC (n = 30)	55CT (n = 9)
TNF (pg/mL)	5.4 ± 3.8	4.8 ± 3.3
Leptin (ng/mL)	35.1 ± 35.5	40.1 ± 29.2
IL-6 (ng/mL)	2.2 ± 3.2	2.1 ± 3.5
Adiponectin (ug/mL)	36.5 ± 28.1	21.5 ± 18.6*
Resistin (ug/mL)	2.7 ± 1.2	3.1 ± 0.7

(*) p < 0.05.

Table IV Histological parameters		
Parameters	55CC (n = 30)	55CT (n = 9)
<i>Steatosis</i>		
Mild	16 (53.3%)	1 (11.1%)*
Moderate-Severe	14 (46.7%)	8 (88.9%)*
<i>Portal and lobulillar inflammation</i>		
Mild	16 (53.3%)	1 (11.1%)*
Moderate-severe	14 (46.7%)	8 (88.9%)*
<i>Fibrosis</i>		
Mild	24 (80.0%)	8 (88.9%)
Moderate-severe	6 (20.0%)	1 (11.1%)

Chi square test, differences in each stage (*) p < 0.05.

(%) frequencies in each genotype.

weight or other anthropometric parameters between wild and mutant type groups. However, Liu et al.²⁶ found statistically association and linkage between -55CT and BMI, and subjects carrying the T allele had an average of 3.5% lower BMI than those without it. In the study by Cassell et al.²⁷ the waist to hip ratio was higher in females carrying the UCP3 gene -55CT polymorphism, but BMI was no different in both groups. However, other study has demonstrated a lower risk of obesity in UCP3 -55 C/T carriers.¹⁵ These contradictories data has not a clear explanation, perhaps other unknown interactions between genotype and environment could modulate the results of UCP3's studies. A second hypothesis to explain the different frequency of the minor allele UCP3-55T and the lack of association with obesity, a possibility is that the genotyping methods did not produce accurate results and a second method to assess accuracy has not been realized.

In our population, adiponectin was higher in wild type group with better insulin and HOMA levels than mutant type group; this is a novel result in the literature without a clear explanation. Perhaps the presence of mutant allele of UCP could produce a more proinflammatory state, for instance in skeletal muscle and adipose tissue may modified the production of cytokines. For example, Meirhaeghe et al.¹⁴ have detected that TT genotype had a worse lipid profile than subjects bearing wild or heterozygous genotypes.

The other novel finding of our study is the relationship of UCP3 -55CT polymorphism with moderate-severe inflammation and steatosis on liver biopsy. Perhaps, the explanation of this relation is the high levels of insulin and insulin resistance in mutant type group patients. Marchesini et al.²⁸ demonstrated a closely correlation between insulin resistance (HOMA) and NAFLD, too. Other authors have been detected this relation using the clamp technique²⁹⁻³¹ with results supporting our conclusions.

In our study, adiponectin may protect against inflammation and steatosis also through its anti-inflammatory action. Adiponectin inhibits liver TNF alpha expression

and also inhibits expression of several cytokines in hepatic stellate cells.³² Serum adiponectin levels are reduced with insulin resistance,³³ this relation was detected in our study, patients with moderate-severe steatosis and inflammation had higher levels of insulin, HOMA and lower levels of adiponectin than patients with mild steatosis and inflammation.

In conclusion, -55CT genotype is associated with high insulin resistance and low adiponectin levels than -55CC genotype. Patients with -55CT genotype have more frequently moderate-severe steatosis and inflammation than -55CC genotype. Adiponectin and insulin resistance may be the biochemical nexus.

References

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 434-8.
- Kral JG, Schaffner F, Pierson RN, Wang J: Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; 42: 548-51.
- Aller R, de Luis DA, Fernandez L, Caller F, Velazco B, Olcoz JL, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Gonzalez JM. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1088-92.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG: Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
- Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
- Newberry EP, Xie Y, Kennedy SM, Luo J, Davidson NO. Protection against Western diet-induced obesity and hepatic steatosis in liver fatty acid-binding protein knockout mice. *Hepatology* 2006; 44: 1191-205.
- Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of uncoupling protein 2 gene and resisting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1887-9.
- Clapham J, Arch J, Chapman H et al. Mice over expressing human uncoupling protein 3 in skeletal muscle are hyperphagic lean. *Nature* 2000; 406: 415-8.
- Samec S, Seydoux J, Dulloo A. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipids as fuel substrate? *FASEB J* 1998; 12: 715-24.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R. Modulation of insulin concentrations and metabolic parameters in obese patients by -55CT polymorphism of the UCP3 gene secondary to two hypocaloric diets. *Horm Metab Res* 2009; 41: 62-6.
- De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Lack of association of -55ct polymorphism of UCP3 gene with fat distribution in obese patients. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 374-8.
- Schrauwen P, Xia J, Walder K, Snitker S, Ravussin E. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle. UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians. *Int J Obes* 1999; 23: 1242-5.
- Otobe S, Clement K, Dina C et al. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000; 43: 245-9.
- Meirhaeghe A, Amouyel P, Helbecque N et al. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing type 2 diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort. *Diabetologia* 2000; 43: 1424-8.
- Alonso A, Marti A, Corbalan MS, Martínez González MA, Forga L, Martínez JA. Association of UCP3 gene -55CT polymorphism and obesity in a Spanish population. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 183-8.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
- Duart MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of an insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1161-7.
- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Pedersen O. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-4.
- Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T, Lobig M. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin lab* 2003; 49: 571-6.
- Meier U, Gressner M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511-25.
- Suominen P. evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 219-21.
- Lubrano V, Cocci F, Battaglia D, Papa A. Usefulness of high-sensitivity IL6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 110-4.
- Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, McCoy JP. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 61: 35-9.
- Hesselink MKC, Mensink M, Schrauwen. Human uncoupling protein-3 and obesity. *Obesity Research* 2003; 11: 1429-40.
- Dalgaard LT, Sorensen TIA, Drivshom T, Borch Johnsen K, Andersen T, Hansen T. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86: 1398-402.
- Liu YJ, Liu PY, Long J, Lu Y, Elze L, Recker RR, Deng HW. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. *Physiol Genomics* 2005; 22: 197-203.
- Cassell PG, Saker PJ, Huxtable SJ, Kousta E, Jackson AE, Hattersley AT. Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 gene influences fat distribution in women of European and Asian origin. *Diabetologia* 2000; 43: 1558-64.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ: Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J of Medicine* 1999; 107: 450-4.
- Sanyal AJ, Campbell Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA: Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
- Rashid M, Roberts EA: Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G, Holmes-Walker J: NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 73: 373-8.
- Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J of endocrinology* 2005; 152: 113-8.
- Shklyayev S, Aslanidi G, Tennant M, Prima V, Kohlbrenner E, Kroutov V. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14217-22.

Original

Evaluation of chemopreventive response of two cyclooxygenase-2 inhibitors, etoricoxib and diclofenac in rat colon cancer using FTIR and NMR spectroscopic techniques

M. Kaur Saini and S. Nath Sanyal

Department of Biophysics, Panjab University, Chandigarh, India.

Abstract

Non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) are efficacious in chemoprevention of colorectal cancer. Therefore, the potential ability of Etoricoxib, a selective cyclooxygenase-2(COX-2) inhibitor and Diclofenac, a preferential COX-2 inhibitor are considered in the chemoprevention of 1, 2-dimethylhydrazine (DMH) induced colon carcinogenesis in rat model. DMH was injected s.c. for six weeks while Etoricoxib and Diclofenac were fed daily orally alone and also in combination with an weekly subcutaneous injection of 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH) to the rats. After the treatment period of 6 weeks the animals were sacrificed by an overdose of ether anesthesia and the colonic tissues were removed and studied by the FTIR and NMR Spectroscopic techniques to evaluate the changes occurring in the lipid bilayer of colonic membrane lipids. The alterations in wave number of FTIR spectra as well as the chemical shifts of NMR spectra were recorded which signify the modulation of membrane lipids during colon carcinogenesis and possible cancer prevention by the oral administration of NSAIDs in an experimental model of chemical induced colon carcinogenesis.

(Nutr Hosp. 2010;25:577-585)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4628

Key words: *Colon cancer. Chemoprevention. Etoricoxib. Diclofenac. DMH. FTIR. NMR.*

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA QUIMIOPREVENTIVA DE DOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 2, ETORICOXIB Y DICLOFENACO EN EL CÁNCER DE COLON MURINO EMPLEANDO LAS TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS FTIR Y NMR

Resumen

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son eficaces en la prevención del cáncer colorrectal. Por lo tanto, la capacidad potencial de Etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2(COX-2), y de Diclofenaco, un inhibidor preferencial de la COX-2, se considera en la quimioprevención de la carcinogénesis de colon inducida por 1, 2-dimetilhidracina (DMH) en el modelo murino. Se inyectó s.c. DMH durante 6 semanas a la vez que se administraban diariamente por vía oral Etoricoxib y Diclofenaco solos y en combinación con una inyección s.c. semanal de dihidrocloruro de 1,2-dimetilhidracina (DMH) a las ratas. Después del período de tratamiento de 6 semanas, se sacrificó a los animales mediante una sobredosis de anestesia con éter y se extirpó el tejido colónico para estudio con las técnicas espectroscópicas FTIR y NMR para evaluar los cambios que ocurrieron en la bicapa lipídica de las membranas lipídicas colónicas. Se registraron las alteraciones en el número de onda del espectro FTIR así como las desviaciones químicas del espectro NMR, lo que significa la modulación de los lípidos de membrana durante la carcinogénesis colónica y la posible prevención del cáncer mediante la administración de AINE por vía oral en un modelo experimental de carcinogénesis colónica inducida por un agente químico.

(Nutr Hosp. 2010;25:577-585)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4628

Palabras clave: *Cáncer de colon. Quimioprevención. Etoricoxib. Diclofenaco. DMH. FTIR. NMR.*

Correspondence: S. Nath Sanyal.
Professor.
Department of Biophysics.
Panjab University.
160 014 Chandigarh, India.
E-mail: sanyalpu@gmail.com

Recibido: 15-XII-2009.
Aceptado: 25-XII-2009.

Introduction

Recent evidences indicate that cyclooxygenase-2 (COX-2) is a main pharmacological target for anti-cancer therapy for which the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had been suggested.^{1,2} The use of NSAIDs was particularly linked to the chemoprevention of colorectal cancer³. Anti-inflammatory actions of the NSAIDs rest on their ability to inhibit the activity of COX enzyme, which in turn results in diminished synthesis of primarily the pro-inflammatory prostaglandins, PGE₂.⁴⁻⁷ Their therapeutic effects may partly be due to their ability to induce modification on physical characteristics of the membrane lipid bilayer.⁸ There are two COX isoforms; while COX-1 is constitutively expressed in almost all tissues, COX-2 is inducible and results due to the expression of an early immediate response gene. Expression of COX-2 is increasingly induced by growth factors, cytokines, pharmacological agents and also during the consecutive stages of colon and other cancer. The role of this enzyme in colorectal carcinogenesis is particularly well established by Oshima and Taketo (2002) showing that COX-2 deficiency partly suppressed the familial adenomatous polyposis as well as the colon cancer.⁹

In the present study, experimental colon carcinogenesis is produced by subjecting the rats to 1, 2 - dimethylhydrazine (DMH) which is a colon specific carcinogen and metabolically active in the liver and then delivered to the colon via the blood stream or bile as glucuronide conjugate¹⁰. After further activation, it methylates DNA mainly at the N⁷ and O⁶ positions of guanine.¹¹ DNA adduct formation is considered to be the initiating step in the formation of tumorigenesis.¹² The colon cancer chemoprevention has been sought by administering Etoricoxib [5-chloro-6-methyl-3-(4-methyl sulphonyl)-phenyl]-2-3 bipyridine which belongs to a new generation of NSAIDs that selectively blocks the action of COX-2, while sparing the action of COX-1. This has the therapeutic advantage of decreasing inflammation at tissues sites, while sparing the erosion of gastrointestinal mucosa due to the cytoprotective function and continued production of prostaglandins via the COX-1 isoform.¹³ Further, the study employs Diclofenac [2-(2, 6-dichloranilino) phenyl acetic acid] which is a highly effective NSAID in reducing inflammation and also there is some evidence to show that Diclofenac is a dual inhibitor of COX-1 and 2.¹⁴ In view of the reported damage of the gastric mucosa and bleeding due to the antiplatelet effects caused by the inhibition of COX-1¹⁵ and also the unexpected cardiovascular side effects due to the COX-2 inhibition alone¹⁶, it may be an attractive option to use a dual COX-1 and 2 inhibitor like Diclofenac, which could be an as effective agent in the cancer regression as the traditional NSAIDs (COX-1 inhibitor) or specific COX-2 inhibitor (cox-ibs), but does not overtly manifest the specific patho-

physiology of inhibition of either of the two enzyme isoforms. The present study therefore seeks to clarify the relative effectiveness of the two NSAIDs, one specific COX-2 inhibitor (Etoricoxib) while the other a preferential COX-2 inhibitor (Diclofenac) in colon carcinogenesis in elucidating the membrane alteration by using the spectroscopic techniques like FT-IR and NMR. In our earlier studies, we have shown the chemopreventive effectiveness of NSAIDs in colon carcinogenesis with different cyclooxygenase selectivity.¹⁷⁻²²

Materials and methods

Animals

Six to eight week-old male Sprague-Dawley rats of body weight in the range of 80-100 g were obtained from Central Animal House of Panjab University, Chandigarh. The animals were housed in polypropylene cages, embedded with rice husk and maintained under hygienic conditions on standard animal feed and free access to water. The body weight of rats was recorded every week and any change between the different groups in body weight gain could not be found. Animals were maintained as per the principles and guidelines of the Ethics Committee of Animal care of Panjab University for the use of experimental animals for biomedical research.

Experimental design

Rats were randomly assorted and bodily marked for identification. Sixty rats were divided into the six experimental groups having ten animals in each group as follows:

Group 1: Control (vehicle treated); Group 2: DMH treated; Group 3: DMH + Etoricoxib; Group 4: DMH+ Diclofenac; Group 5: Etoricoxib only; Group 6: Diclofenac only. DMH was given in weekly subcutaneous doses of 30 mg/kg body weight for 6 weeks²³. 1, 2-dimethyl hydrazine was obtained from Sigma Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA) and prepared fresh every week in 1 mM EDTA saline, pH being adjusted to 7.0 using NaOH solution, immediately before subcutaneous injection. Etoricoxib and diclofenac were obtained from Ranbaxy Research Lab (Gurgaon, India) and freshly prepared in the reported anti-inflammatory dose in 0.5% sodium carboxymethyl cellulose.

The route of administration for NSAIDs was by oral intubation daily alone as well as along with DMH as mentioned above. The dose of the NSAIDs was chosen within the therapeutic anti-inflammatory range as based on the reported ED₅₀ value for the rats; 0.6 mg/kg body weight and 8 mg/kg body weight for Etoricoxib and Diclofenac, respectively^{24,25}. At the end of six week

duration the animals of each group were over anaesthetized with ether and sacrificed.

Extraction of lipids

The colonic segment starting from the caecum to the rectal ampulla were removed and flushed clear with chilled physiological saline (NaCl solution, 9g/L). For extraction of lipids by the method of Folch et al, the tissue samples collected were hand homogenized with acid washed sand in chloroform: methanol (2:1)²⁶. To the extract obtained, 0.2 vol KCL (0.9%) was added (20% of the total volume). The contents were mixed thoroughly and allowed to stand overnight so as to separate upper aqueous and lower lipid layers. The lower layer was washed with 2ml chloroform: methanol: 0.9% KCL (3:48:47v/v) and evaporated to dryness at temp below 45°C. The dried lipid was redissolved in a known volume of chloroform: methanol (2:1v/v). The lipid extract thus obtained was stored at -20 °C.

FTIR spectroscopy

Lipids were extracted by the above mentioned method, dried at 37 °C and then redissolved in KBr in the ratio of 5:95. The mixture of lipid and KBr was grounded and pelleted at a pressure of 10-15 tons with the help of a hydraulic pressure machine. The pellets obtained were transferred in a spectrophotometer sample holder and the FTIR spectra recorded in the range of 450-4,000 cm⁻¹ in a Perkin Elmer instrument.

NMR spectroscopy

The dried lipid powder was dissolved in CDCl₃ and was taken for analysis by NMR. ¹H NMR spectroscopy was performed on a Bruker Avance II 400 MHz spectrometer having a magnetic field strength of 9.4 Tesla.

Results and discussion

Spectroscopy is the technique of using the absorption and emission or scattering of electromagnetic radiation for qualitative and quantitative study of the matter. It has attracted the attention of scientists as one of the methods for the identification and characterization of biological samples such as the membranes. The vibrational spectra of a molecule can provide highly resolved vibrational frequency of various functional groups, which can be obtained by either IR or Raman spectroscopy.²⁷ On the other hand the use of ¹H NMR spectroscopic techniques for determining the relative amount of biomolecules (in the membranes) had been reported in normal tissues,²⁸ although very little work

had been carried out in the cancerous tissues. In view of the fact that many pathological conditions are caused by defects in lipid metabolism, membrane biosynthesis and assembly, lipid protein interaction in the membrane and the alteration of the functional groups assumes critical significance,²⁹ which however had not been reported before. The present report may therefore constitute an important observation of changes in membrane functional groups as studied by FT-IR and NMR spectroscopy in the process of colon carcinogenesis.

FTIR Spectroscopy

The FT-IR spectra of different treated groups of rat colon are shown in figure 1 (a-f) which table I summarizes the physical characteristics of the spectra which shows considerable changes, also a shift in the wave numbers and peak heights was observed. Groups corresponding to wave number ~3398 are R-OH (OH stretching), R-NH₂ (NH₂ stretching), R₂NH (NH stretching), and also corresponding to wave number ~2922, (-CH₂-)_n anti symmetric stretching was present in the control group. (-CH₂-)_n symmetric stretching corresponding to wave number ~2852 was present in all the treated groups. R-CO-OR (C = O double bond stretching), C-CH₃ anti symmetric bending, and (-CH₂-)_n CH₂ bending were present in all the groups which correspond to the ~1741 and ~1463 wave number, respectively. C-CH₃ symmetric bending, RCOO anti symmetric and symmetric C = O double bond stretching, and R-OH (OH- bending) were noticed in all the groups which correspond to the wave number ~1377. C-H rocking of >CH₂ corresponding to wave number ~721 was also present in all the groups.

C = X stretching corresponds to wave number ~2364 and observed in DMH and Etoricoxib only. R-CO-OH C = O double bond stretching was present in all the groups except DMH, DMH+ Diclofenac and Diclofenac only which corresponds to the wave number ~1710. RHC = CHR' C = C stretching, RNH₂ bending, R₂NH (NH bending amide I bond) was present in Control and Etoricoxib and absent in all other groups corresponding to wave no ~1653. RCOO anti symmetric and symmetric C = O double bond stretching and R₂NH (NH bending amide-III bond) were present in DMH+ Diclofenac treated group only corresponding to wave no ~1560. RCOO anti symmetric and symmetric C = O double bond stretching, N (CH₃)₃⁺ symmetric CH₃ bending and ROH (OH bending) were present in Control and Etoricoxib groups only which corresponds to wave no ~1404. ROH (C-O stretching), RNH₂ (C-N stretching), (-CH₂-)_n (C-C stretching) and -H₂C-COOR (C-O single bond stretching) correspond to wave no ~1163 which were present in all the treated groups except Etoricoxib. (-CH₂-)_n (C-C stretching), R-NH₂ (C-N stretching) and (R-O)₃-P = O (C-O stretching) were present in Control and Etoricoxib group only which correspond to wave no ~1062. (-CH₂-)_n (C-C stretching), R-NH₂ (C-N stretching), R-NH₃⁺ (C-N stretching), R₂PO₄ symmetric PO₂ double bond stretching

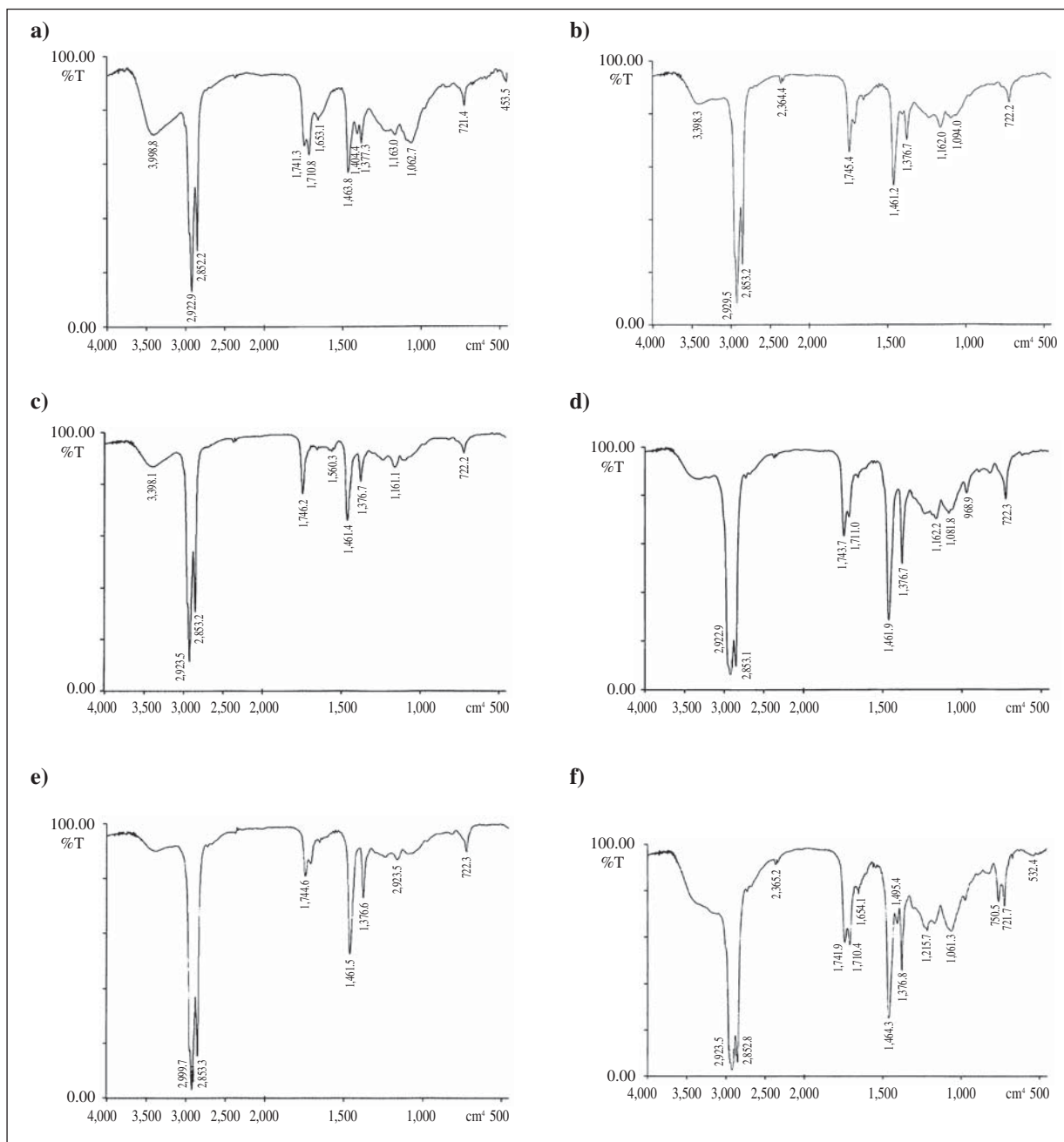


Fig. 1 (a-f).—FTIR spectra of colonic lipids of control and treated groups. FTIR spectra were recorded in the range of 450–4,000 cm^{-1} in Perkin Elmer instrument. a) control, b) DMH, c) DMH + Diclofenac, d) DMH + Etoricoxib, e) Diclofenac, f) Etoricoxib.

and $(\text{R-O})_3\text{-P=O}$ (C-O stretching) were present in DMH and DMH + Etoricoxib groups and absent in all other groups, corresponding to wave number ~ 1094 ($-\text{CH}_2-$)_n.

NMR Spectroscopy

Analytical NMR spectroscopy yields a spectrum of peaks at different chemical shifts. These peaks arise from individual chemical functional groups and thus can be used to determine the identity of an isolated

unknown compound. Casu et al. (1992) reported the NMR analysis of lipids extracted from the erythrocytes and plasma of humans.³⁰ Furthermore, ^1H NMR spectroscopy has also been applied successfully in the diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS).^{31,32} In the present study we used ^1H NMR spectroscopy for detecting the changes occurring at lipid composition level during the neoplastic transformations in colon and the NSAIDs induced regression of such tissues. The 400 MHz proton NMR spectra revealed the presence of various metabolites at different chemical shifts

Table I
Data analysis of FTIR spectra of colonic lipid of control and treated rats

Wave number (cm ⁻¹)						Groups identified	
Control	DMH	DMH + DICLO	DMH + ETO	DICLO	ETO		
3398.8	3398.3	3398.1	-	-	-	$\begin{array}{c} \text{R-OH} \\ \text{R-NH}_2 \\ \text{R} \\ \backslash \\ \text{NH} \\ / \\ \text{R} \end{array}$	OH stretching NH ₂ stretching NH stretching
2922.9	2923.6	2923.5	2922.9	2923.7	2923.3	(-CH ₂ -)	Antisym. stretching
2852.2	2853.2	2853.2	2853.1	2853.3	2852.8	(-CH ₂ -) _n	Sym. stretching
-	2364.4	-	-	-	2365.2	C = X	Stretching (X = C or N)
1741.3	1745.5	1746.2	1743.7	1744.6	1741.9	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{-C-C-O-R} \end{array}$	C=O double bond stretching
1710.8	-	-	1711.0	-	1710.4	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R-C-OH} \end{array}$	C=O double bond stretching
1653.1	-	-	-	-	1654.1	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}' \\ \backslash \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \\ \text{R} \\ \backslash \\ \text{NH} \\ / \\ \text{R} \end{array}$	C = C stretching RNH ₂ bending NH bending amide-I bond
-	-	1560.3	-	-	-	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R-C-O} \\ \text{R} \\ \backslash \\ \text{NH} \\ / \\ \text{R} \end{array}$	Anti symmetric & sym. C=O double bond stretching NH bending amide-III bond
1404.4	-	-	-	-	1405.4	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R-C-O} \\ \text{-N(CH}_3\text{)}^+ \\ \text{R-OH} \end{array}$	Anti symmetric & sym. C=O double bond stretching Sym. CH ₃ bending OH- bending

Table I (continuation)
Data analysis of FTIR spectra of colonic lipid of control and treated rats

Wave number (cm ⁻¹)						Groups identified	
Control	DMH	DMH + DICLO	DMH + ETO	DICLO	ETO		
1463.8	1461.2	1461.4	1461.9	1461.5	1464.3	C-CH ₃ (-CH ₂ -) _n	Anti sym. Bending CH ₂ bending
1377.3	1376.7	1367.7	1376.7	1376.6	1376.8	C-CH ₃ O // R-C-O R-OH	sym. Bending Anti symmetric & sym. C=O double bond stretching OH- bending
1163.0	1162.0	1161.0	1162.2	1162.2	-	R-OH R-NH ₂ (-CH ₂ -) _n O // H ₂ C-C-O-R	C-O stretching C-N stretching C-C stretching C-O single bond stretching
1062.7	-	-	-	-	1061.3	(-CH ₂ -) _n R-NH ₂ (R-O) ₃ -P=O	C-C stretching C-N stretching C-O stretching
-	10940	-	1081.8	-	-	(-CH ₂ -) _n R-NH ₂ R-NH ₃ O // R-O - P-OR // O (R-O) ₃ -P=O	C-C stretching C-N stretching C-N stretching sym. PO ₂ double bond stretching C-O stretching
721.4	722.2	722.2	722.3	722.3	721.7	C-H	rocking of >CH ₂
453.5	-	-	-	-	-	O H C-C-NH R	C-C = O bond

values (fig. 2 a-f) (table II). The metabolite peaks observed in our experiment were compared with the peaks obtained in the work done by Oostendorp et al, 2006 on lipid extract from blood plasma of humans.³³ The chemical shifts for the groups corresponding to 0.68, 0.86, 0.88, 0.91 and 1.01 ppm were found to be similar as reported by these authors with no major alterations. Further, disappearances of peaks were noted corresponding to 1.42-1.55, 1.79-1.88, 1.98-2.09, 2.24-2.35, 2.77-2.87, 4.15/4.29 and 5.26 ppm.

1.42-1.55 ppm proton shift was observed in all the groups except DMH + Diclofenac while 1.79-1.88 ppm proton shift was observed in Diclofenac only and absent in all other groups. Proton shift corresponding to 1.98-2.09 ppm was observed in Control, DMH, DMH + Diclofenac whereas in control, DMH + Diclofenac and Diclofenac only groups, 2.24-2.35 ppm shifts was observed. Unlike the Etoricoxib group which showed the shifts in 2.77-2.87 ppm and Control, the groups of DMH, DMH + Diclofenac and DMH +

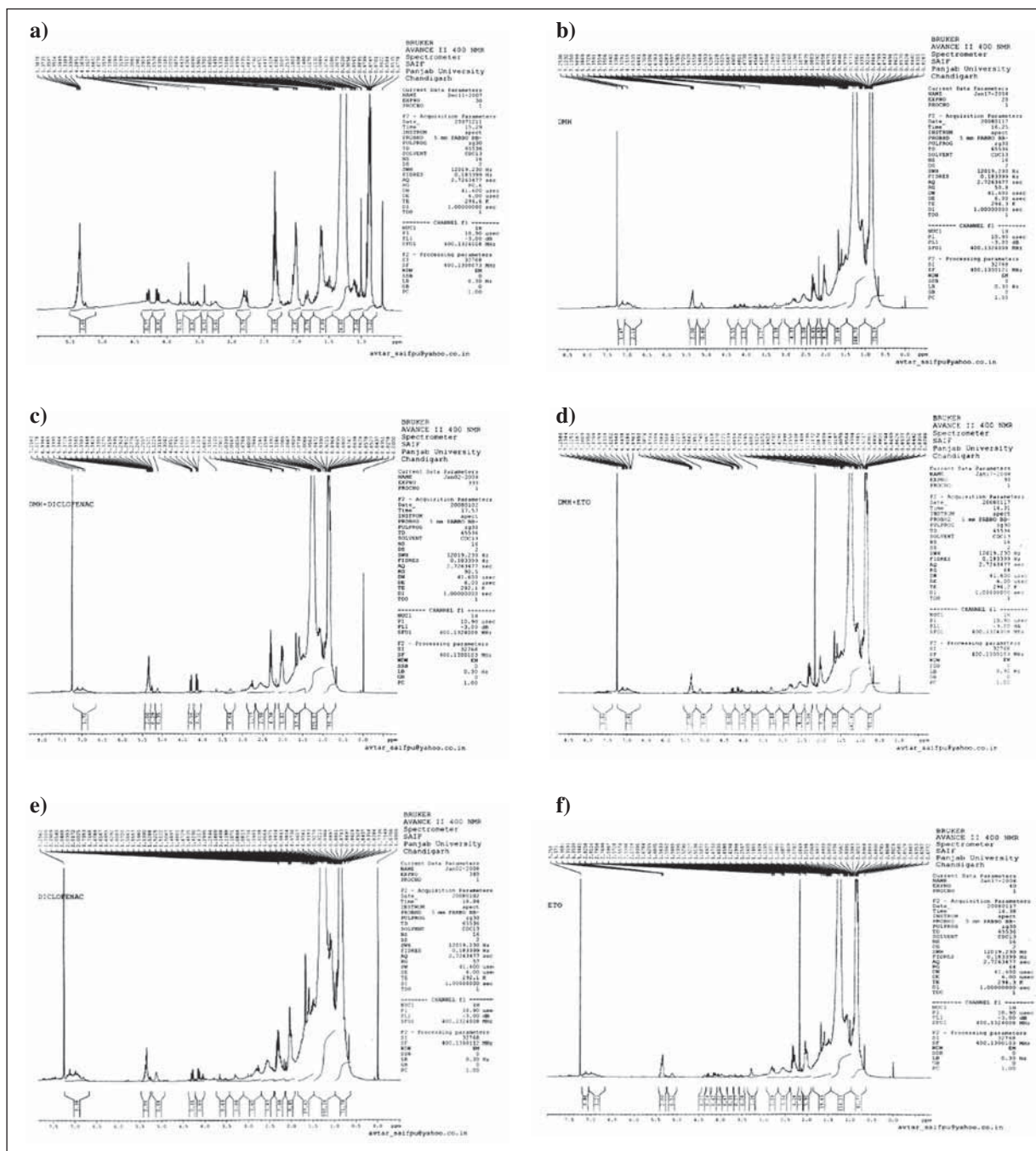


Fig. 2 (a-f).—NMR spectra of colonic lipids of control and treated groups. ^1H NMR spectroscopy was performed on a Bruker Avance II 400 MHz spectrometer having a magnetic field strength of 9.4 Tesla. a) control, b) DMH, c) DMH + Diclofenac, d) DMH + Etoricoxib, e) Diclofenac, f) Etoricoxib.

Etoricoxib observed the shift of 4.15/4.29 ppm. Diclofenac group showed a 5.26 ppm proton shift.

In conclusion the present study was designed to evaluate the anti-inflammatory efficacy of COX-2 preferentially selective NSAID, Diclofenac and COX-2 selective NSAID Etoricoxib, and their possible role in the chemoprevention of colon cancer in DMH induced carcinogenesis where spectroscopic techniques like FTIR and NMR were used to evaluate

the changes occurring in the lipid bilayer of colonic membranes under the influence of colon specific carcinogen DMH. FT-IR spectroscopy which is a method of physicochemical analysis, has been employed here to study the macromolecular composition and organization in the biomembranes. The interaction which may exist between membrane lipids and intrinsic proteins and the degree to which intrinsic proteins can perturb a lipid bilayer structure have

Table II <i>Data analysis of NMR spectra of colonic lipid of control and treated rats</i>							
Chemical shift Observed (Reference)	Assignment	Control	Chemical shift Observed (Test)				
			DMH	DMH + DICLO	DMH + ETO	DICLO	ETO
0.68	Total Cholesterol C-18H ₃	0.67	-	-	-	0.67	0.67
0.86/0.87	Total Cholesterol C-18H ₃ /C-27 H ₃	0.86, 0.87	0.86, 0.87	0.86, 0.87	0.86, 0.87	0.86, 0.87	0.86, 0.87
0.88	Fatty acyl chain CH (CH ₂) _n	0.88, 0.89	0.88, 0.89	0.88, 0.89	0.88, 0.89	0.88, 0.89	0.88, 0.89
0.91	Total cholesterol C-21 H ₃	0.90, 0.92	0.92, 0.93, 0.95	0.92, 0.93, 0.94, 0.95	0.92, 0.93, 0.95	0.92, 0.93, 0.95	0.92, 0.93, 0.95
1.01	Free cholesterol C-19 H ₃	1.00, 1.01	1.01	1.00	1.01	1.01	1.01
1.05-1.19	Multiple cholesterol Protons	1.07-1.18	1.08-1.16	1.07-1.15	1.07-1.16	1.04-1.16	1.04-1.16
1.24-1.37	Fatty acyl chain (CH ₂) _n	1.25-1.30	1.25-1.29	1.25, 1.29	1.25, 1.29	1.25, 1.29	1.25, 1.29
1.42-1.55	Multiple cholesterol Protons	1.41-1.54	1.42-1.55	-	1.42-1.15	1.41-1.55	1.42-1.55
1.55-1.65	Fatty acyl chain -CH ₂ -CH ₂ -CO	1.56-1.64	1.55-1.64	1.60	1.60	1.55-1.65	1.55-1.62
1.79-1.88	Multiple cholesterol Protons	-	-	-	-	1.71-1.73	-
1.98-2.09	Fatty acyl chain-CH=CH ₂	2.00-2.05	2.03	2.00-2.03	-	-	-
2.24-2.35	Fatty acyl chain-CH ₂ -CO	2.28-2.35	-	2.29-2.31	-	2.29-2.31	-
2.77-2.87	Fatty acyl chain=CHCH=CH ₂	-	-	-	-	-	2.76-2.82
4.15-4.29	Glycerol back bone C-1 H/C-3 H ₂	4.15/4.28	4.15	4.15, 4.16	4.15, 4.16	-	-
5.26	Glycerol back bone C-2 H	-	-	5.26	-	-	-

been the subject of many studies and the present result of changes in the vibration and stretching of functional groups (both symmetric and asymmetric) may support the variations in the structure of membranes at the molecular level due to drug action. Also, the 400 MHz Proton NMR spectra of rat colon revealed the presence of various metabolites and their alterations at different chemical shift values, which may signify the modulation of membrane lipids during the process of carcinogenesis and possible prevention by the NSAIDs. Thus, DMH induced colon carcinogenesis in rat accompanies modification of lipid structures and their functional groups which is corrected by NSAIDs through chemopreventive mechanisms and as such may influence the events leading to the pro-

grammed cell death or apoptosis of the cancer cells which may be a COX-2 dependent pathway.

References

1. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-6.
2. Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24 (2): 96-102.
3. Turner D, Berkel HJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of colon cancer. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 595-602.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nat New Biol* 1991; 231: 232-5.

5. Simon IS. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 169-175.
6. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase inhibitors: Discovery, selectivity and future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-9.
7. Hinz B, Darn CP, Shan TY, Brunek. Antiinflammatory-Antirheumatic drugs. In: Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth edition. Electronic release, Wiley VCH, Weinheim. 2000.
8. Lucio M, Ferreira H, Lima JLF, Matos C, Castro BD, Reis S. Influence of some anti-inflammatory drugs in membrane fluidity studied by fluorescence anisotropy measurements. *Phys Chem Chem Phys* 2004; (6): 1493-8.
9. Oshima M, Taketo MM. COX inhibitor, suppression of polypsis, and chemoprevention. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2002; 120 (5): 276-84.
10. Lamont JT, O'Gorman TA. Experimental colon cancer. *Gastroenterology* 1978; 75: 1157-69.
11. Fiala ES. Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogen 1,2-dimethyl hydrazine. *Cancer* 1975; 36: 2407-12.
12. Hawks A, Magee PN. The alkylation of nucleic acids of rats and mouse *in vivo* by the carcinogen 1, 2- dimethyl hydrazine. *Br J Cancer* 1974; 30: 440-7.
13. Gregory LB, Michael HS, Jeffrey GM, Michael JG. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1149-53.
14. Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the management of E. coli urinary tract infections. *In vivo* 2006; 20 (5): 613-9.
15. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.
16. Williams JL, Borgo S, Hasan I et al. Nitric oxide-releasing nonsteroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) alter the kinetic of human colon cancer cell lines more effectively than traditional NSAIDs. Implications for colon cancer chemoprevention. *Cancer Res* 2001; 61: 3285-9.
17. Mittal N, Kanwar SS, Sanyal SN. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the pro-carcinogen 1,2 dimethylhydrazine on the rat intestinal membrane. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 439-48.
18. Chopra S, Saini RK, Sanyal SN. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with differential cyclooxygenase inhibition selectivity. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 528-37.
19. Behal N, Kanwar SS, Sharma P, Sanyal SN. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drug etoricoxib on the hematological parameters and enzymes of colon and kidney. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 317-23.
20. Saini MK, Kaur J, Sharma P, Sanyal SN. Chemopreventive response of diclofenac, a non-steroidal anti-inflammatory drug in experimental carcinogenesis. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 717-23.
21. Nair P, Kanwar SS, Sanyal SN. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the antioxidant defense system and membrane functions in rat intestine. *Nutr Hosp* 2006; 21 (6): 638-49.
22. Sood N, Kaushal N, Sanyal SN. Effect of different non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, nimesulide and celecoxib on the disaccharide hydrolases and histoarchitecture of the rat intestinal brush border membrane. *Nutr Hosp* 2008; 23 (4): 326-31.
23. Kanwar SS, Vaiphei K, Nehru B, Sanyal SN. Antioxidative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs during the initiation stages of experimental colon carcinogenesis in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008; 27 (2): 89-100.
24. Riendeau D, Percival MD, Briedau C, Charleson S, Dube D, Ethier D. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-66.
25. Kaur J, Sanyal SN. Association of P13-Kinase and Wnt signaling in non-steroidal anti-inflammatory drugs- induced apoptosis in experimental colon cancer. *J Biomed Sci* 2009; 1 (4): 395-405.
26. Folch J, Lees M, Sloane-Stanely GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from nervous tissue. *J Biol Chem* 1957; 226: 497-509.
27. Mathies RA. Biomolecular vibrational spectroscopy. *Meth Enzymol* 1995; 246: 377-89.
28. Mantsch, HH, McElhaney RN. Phospholipid phase transition in model and biological membranes as studied by infrared spectroscopy. In: *Chemistry and Physics of Lipids* 1991; 57: 213-26.
29. Ala-Korpela M. ¹H NMR spectroscopy of human blood plasma. *Prog Nucl Magn Reson* 1995; 27: 475-554.
30. Casu M, Lai A, Pilia A, Casti G, Zedda S, Gibbons WA. One and two dimensional ¹H-NMR analysis of lipids extracted from erythrocytes and plasma of humans. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; (3) (Supl.): 111-22.
31. Ruan B, Wilson WK, Pang J, Gerst N, Pinkerton FD, Tsai J. Sterols in blood of normal and Smith-Lemli-Opitz subjects. *J Lipid Res* 2001; 42: 799-812.
32. Xiong Q, Ruan B, Whitby FG, Tuohy RP, Belanger TL, Kelley RI. A colorimetric assay for 7-dehydrocholesterol with potential application to screening for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Chem Phys Lipids* 2002; 115: 1-15.
33. Oostendorp M, Engelke UFH, Willemsen MAAP, Wevers RA. Diagnosing inborn errors of lipid metabolism with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Chem* 2006; 52 (7): 1395-405.

Original

Life quality of postsurgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *agaricus sylvaticus* fungus

R. Costa Fortes¹, V. Lacorte Recôva², A. Lima Melo² and M.^a R. Carvalho Garbi Novaes³

¹Science and Education School Sena Aires. GO/ University of Brasilia. DF. Brazil. ²Institute of Health Science (ESCS/ FEPECS/ SESDF). Brasilia. DF. Brazil. ³School of Medicine. Institute of Health Science (ESCS/ FEPECS/ SESDF). University of Brasilia. DF. Brazil.

Abstract

Introduction: Therapeutical alternatives, directed to improve life quality and reduce adverse effects of cancer treatment, have been the purpose of studies that try to prove the immunomodulator efficacy of medicinal fungi as coadjuvant for conventional therapies.

Objective: The objective of this study was to evaluate the impact on the life quality of post-surgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus cultivated in Brazil.

Methods: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out at the Federal District Base Hospital-Brazil, for six months. Samples of 56 enrolled patients (24 men and 32 women), stadium phases I, II and III, separated as placebo and *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) supplemented groups. Form-standard and direct anamnesis-standard were used to evaluate indicators for life quality. The method of analysis was qualitative and descriptive, processed with Microsoft Excel 2003 and Epi Info 2004 programs. The protocol was approved by the Ethics Research Committee-Health Department-Federal District.

Results: After six months of treatment, the supplemented group had increased adhesion to physical activity; improved disposition and good mood; reduced complaints of pains and alterations of sleep such as insomnia and restless sleep; presenting more appetite, reduced constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, abdominal distention and abdominal pain, facts not observed in the placebo group.

Conclusions: The results suggest that a dietary supplement with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of improving the life quality of patients with colorectal cancer in post-surgical phase.

(Nutr Hosp. 2010;25:586-596)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4473

Key words: *Agaricus sylvaticus* fungus. Life quality. Colorectal cancer. Metabolic alterations. Gastrointestinal alterations. Psychological alterations.

Correspondence: Renata Costa Fortes.
Science and Education School Sena Aires.
University of Brasilia.
Q1 14. CJJ. CS 26.
Guara 1/DF. Brazil. CEP: 71.015-100.
E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br

Recibido: 3-VIII-2009.
Aceptado: 18-VIII-2009.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL CON SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS *AGARICUS SYLVATICUS*

Resumen

Introducción: Alternativas terapéuticas para mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los medicamentos, han sido la propuesta de estudios que intentan probar los efectos de hongos medicinales en las terapias coadyuvantes de pacientes con cáncer.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto en la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal, en fase post-quirúrgica, que recibieron suplementación dietética de hongos *Agaricus sylvaticus* cultivados en Brasil.

Métodos: Estudio clínico, aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal, Brasil, durante el período de seis meses. Una muestra de 56 pacientes (24 varones y 32 mujeres), estadios I, II y III, separados en 2 grupos: placebo y con hongos *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/día). Patrones de prescripción y anamnesis fueron empleados para evaluar los indicadores de calidad de vida. El método de evaluación fue cualitativo y descriptivo, procesado en los programas: Microsoft Excel 2003 y Epi Info 2004. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud de Distrito Federal, Brasil.

Resultados: Después de seis meses de tratamiento, el grupo con suplementación ha experimentado mayor adhesión a la actividad física, disposición, reducción de los dolores y disminución en las alteraciones en el sueño como el insomnio, mejora en el apetito, reducción en la constipación, flatulencia, pirosis, alteraciones gastrointestinales, náusea, distensión y dolores abdominales, resultados no observados en el grupo placebo.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la suplementación con hongos *Agaricus sylvaticus* fueron beneficiosos en la mejora de la calidad de vida en enfermos con cáncer colorrectal en el periodo post-quirúrgico.

(Nutr Hosp. 2010;25:586-596)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4473

Palabras clave: *Agaricus sylvaticus* hongos. Calidad de vida. Cáncer colorrectal. Alteraciones metabólicas. Alteraciones gastrointestinales.

Introduction

In the United States, colorectal cancer represents, in both sex, the third leading cause of incidence and mortality and, in Brazil, the fifth most diagnosed neoplasia ranking as the fourth cause of cancer related death.¹

The incidence of colorectal malignant tumor has increased in past years, particularly in people between 50 and 70 years-old, and the possibilities of development start by the fourth decade of life.²

Delay in diagnosis, stadium of illness and tumour aggression markers are some explanations for the favorable evolution of colorectal cancer in patients, greatly contributing for the decrease in life quality.³

Life quality may be defined as “the perception of the individual about his/her position in life according to cultural context, system of values in which he/she lives and, in relation to objectives, expectations, standards and concerns”.⁴

The search for therapies to promote life quality in cancer patients with minimum collateral effects has encouraged researchers to regard phytotherapy as a safe co-adjuvant medicine. This is essentially true with the fungus from the *Agaricaceae* family, which presents stimulatory results on the immune system.⁵⁻¹¹

The objective of this study was to evaluate the impact on the life quality of post-surgical patients with colorectal cancer after supplemented diet with fungus of the *Agaricaceae* family cultivated in Brazil.

Methods

Study design

The study consists of a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. This was approved by the Health Ministry Research Ethics Committee-Federal District-Brazil, under protocol 051/2004. Terms of free consent were obtained from patients, who voluntarily participated after acknowledging the procedures of the study. The work was developed at the Ambulatory of Proctology in a Tertiary-Level Base Hospital of the Federal District in Brazil. The study was carried out from November 2004 to July 2006.

The sample

The sample consisted of 56 patients (24 men and 32 women), with colorectal cancer, stages I (n = 12), II (n = 16) and III (n = 28), divided in two groups: placebo and one supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungus. Patients, aged twenty or older, with colorectal cancer in post-surgery phase, from three months to two years of surgical intervention, were included in the study; pregnant women, breast feeding infants, physically disabled patients, patients submitted to alternative therapy, patients with any other non transmissible

chronic disease or undergoing metastasis processes were excluded.

Agaricus sylvaticus extract

The *Agaricus sylvaticus* was first described in Switzerland and has wide geographical distribution, occurring naturally in Brazil. Its identification was confirmed by fungus expert Dr. David N. Pegler of Royal Botanic Gardens of London whose paper was provided by the Botany Institute of the State Environment Secretariat, São Paulo on 10/11/1995.

The *Agaricus sylvaticus* fungus, family *Agaricaceae*, popularly known as “Sun Mushroom or Cogumelo do Sol”, was obtained from a producer from the Tapiraí area in the countryside of São Paulo State. The fungus extract was obtained by soaking dehydrated material in hot water for 30 minutes, liquefied, bolted and dried in a drying box. The chemical composition of the final solution was analyzed by the Japan Food Research Laboratories Center by HPLC method and the results attested the presence of carbohydrates (18.51 g/100 g), lipids (0.04 g/100 g), ergosterol (624 mg/100 g), proteins (4.99 g/100 g), amino-acids (arginine-1.14%; lysine-1.23%; histidine-0.51%, phenylalanine-0.92%, tyrosine-0.67%, leucine-1.43%, methionine-0.32%, valine-1.03%, alanine-1.28%, glycine-0.94%, proline-0.95%, glutamic acid-3.93%, serine-0.96%, threonine-0.96%, aspartic acid-1.81%, tryptophan-0.32%, cysteine-0.25%) and micronutrients in trace quantities.

The dried extract was compressed into tablets, following pharmacotechnical procedures and the dosage supplemented to the group was the equivalent of 30 mg/kg/day, divided into two daily intakes (six tablets per day, three in the morning and three in the afternoon, between meals), considering the average weight of the studied population, during a six month period. The placebo group received the same number of tablets with resembling ingredients and the same amount of calories, but without *Agaricus sylvaticus* extract (received starch).

Clinical evaluation

Patients were monitored for six months. During the first three months consultations were scheduled every 15 days for clinical evaluation and towards the final months, every 30 days.

At first all patients remained on their usual diet, but throughout the treatment received general orientation on how to keep a healthy diet. After six months of accompaniment, all patients were prescribed a personal diet and were sent to other health professionals when necessary.

All patients were contacted by researchers weekly by telephone for clarifying any doubts, checking the adequate use of the mushroom according to orienta-

tions and confirming the appointment thus guaranteeing major adhesion to the treatment and the continuity of the study.

Drop outs were deemed as: patients who only showed up at the first appointment; those who did not come to consultations during the six-month period; those who had less than three examinations. Patients who died before the end of the treatment were not included in the sample.

Life quality assessment indicators

To evaluate some life quality indicators, a form-standard and direct anamneses-standard method of analysis were used. The form-standard was applied on the first day of the consultation and anamneses-standard was applied during the following consultations. Both consisted on a questionnaire to assess quality of life, from the World Health Organization, the WHO-QOL-bref, adapted for study. All collection of data was carried through by researchers previously trained.

Habits considered as components of lifestyle were: sedentary activity, smoking, alcoholism, sleep and disposition alterations, mood, pain, gastrointestinal and appetite alterations.

In relation to sedentary activity, sedentary patients were considered as those who did not present any type of physical activity, at least once a week for at least 30 minutes.

Tobaccoism was defined as the smoking of cigarettes, cigars and the like, regardless of amount or type of consumption. Patients were classified as smokers (those who had been smoking for more than a year), ex-smokers (those who had quit smoking for at least a year) and non-smokers (patients who had never smoked).

Alcoholism was defined as the regular consumption of alcoholic beverage regardless of type, amount and/or frequency. Patients were characterized as alcoholics (patients who ingested some type of alcoholic beverage) and non-alcoholics (those who had quit drinking alcohol for at least one year or those who had never drunk).

In relation to alterations in sleep and disposition, patients were evaluated according to complaints of insomnia, restless sleep and classified as good-disposition and tiredness/fatigue respectively.

All patients were evaluated by means of symbolic images as happy/satisfied, not happy/nor sad, unfortunate/unsatisfied for the classification of mood. In relation to complaints about pains, the classifications were: cephalaea, rectal pain, abdominal pain, pain in post-surgery areas and others.

The gastrointestinal alterations evaluated were: constipation, diarrhea, alternate diarrhea/constipation, flatulence, flatus retention, abdominal distention, pyrosis, postprandial fullness, nausea, dysphasia, odynophagia, eructation, regurgitation, vomiting and abdominal pain.

Alterations in appetite (increased, decreased or unaltered) were investigated too.

Life quality indicators were assessed at three distinct occasions: before the beginning of treatment, within three months and after six months, with the exception of mood whose data was analyzed upon beginning and concluding research.

Statistical analysis

Patients were separated in placebo and *Agaricus sylvaticus* groups for the comparison of results. All results were analyzed in qualitative and descriptive form, using the Microsoft® Excel 2003 and Epi Info 2004 for Windows, version 3.3.2 programs.

Results

After six months of monitoring at the Ambulatory of Proctology of the Base Hospital-Federal District-Brazil, 56 patients with colorectal cancer had concluded the study, composing 32 women (57.1%) and 24 men (42.9%) divided in placebo and *Agaricus sylvaticus* groups (table I).

In the placebo group (n = 28), the average age was 59.14 ± 12.95 years. In relation to sex, 57.1% (n = 16) were female and 42.9% (n = 12) were male. The patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* (n = 28) were between 56.34 ± 15.53 years of age. In relation to sex, female represented 57.1% (n = 16) and male 42.9% (n = 12).

In the placebo group, observations concluded that, 46.43% (n = 13) of patients were between the age of 45 and 60; 42.86% (n = 12) were between the age of 60 and 80 and only 10.71% (n = 3) were between 30 and 45 years old, and there were no individuals younger than 30 (table I). In the supplemented group, 46.43% (n = 13) of patients were between the age of 60 and 80; 35.71% (n = 10) were between 45 and 60 years old; 10.71% (n = 3) were younger than 30 and only 7.14% (n = 2) were aged between 30 and 45 (table I).

As for the stadium, 50.00% (n = 14) of patients in both groups belonged to stadium III. In stadium II, 35.71% (n = 10) of patients belonged to the placebo group and 21.43% (n = 6) belonged to the group which received *Agaricus sylvaticus*. In stadium I, 14.29% (n = 4) of patients belonged to the placebo group and 28.57% (n = 8) to the supplemented group (table I).

In both groups, observations concluded that 7.14% (n = 2) of patients were smokers. In the placebo group, 17.86% (n = 5) were ex-smokers and 75.00% (n = 21) non-smokers. In the supplemented group, 28.57% (n = 8) were ex-smokers and 64.29% (n = 18) had never smoked (table I).

Regarding alcoholism, 17.86% (n = 5) of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* related alco-

Table I
Characteristics of the studied population, n = 56

Characteristics	Groups			
	Placebo (n = 28)		<i>Agaricus sylvaticus</i> (n = 28)	
	n	Fp	n	Fp
Sex				
Female	16	57.10%	16	57.10%
Male	12	42.90%	12	42.90%
Age				
< 30 years	0	0.00%	3	10.71%
≥ 30 and < 45 years	3	10.71%	2	7.14%
≥ 45 and < 60 years	13	46.43%	10	35.71%
≥ 60 and < 80 years	12	42.86%	13	46.43%
Stadium				
Stadium I	4	14.29%	8	28.57%
Stadium II	10	35.71%	6	21.43%
Stadium III	14	50.00%	14	50.00%
Tobaccoism				
Nonsmoker	21	75.00%	18	64.29%
Ex-smoker	5	17.86%	8	28.57%
Smoker	2	7.14%	2	7.14%
Alcoholic beverage consumption				
Not-alcoholic	25	89.29%	23	82.14%
Alcoholic	3	10.71%	5	17.86%
Practical of physical activity				
Not-sedentary	2	7.14%	2	7.14%
Sedentary	26	92.86%	26	92.86%

Fp = percentual frequency.

holic beverage consumption, while in the placebo group this number reached 10.71% (n = 3) (table I).

In both groups 7.14% (n = 2) of patients practiced some physical activity (table I). After six months of treatment, an increased number of patients were observed to have adhered to physical activity, 21.43% (n = 6) and 35.71% (n = 10) in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively (table II).

Throughout treatment, the placebo group showed decreased disposition from 85.71% (n = 24) to 78.57% (n = 22) and 64.29% (n = 18), after three and six months respectively, with consequent increase in tiredness/fatigue (table II). The group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, showed opposite results with increased disposition, from 67.86% (n = 19) to 85.71% (n = 24) after three months, which remained stable until the end of treatment (table II).

Among patients of the placebo group, 14.29% (n = 4) related restless sleep at the beginning of treatment and 10.71% (n = 3) related the same after six months (table II). In the *Agaricus sylvaticus* supplemented group, 7.14% (n = 2) presented this complaint at the beginning of treatment, while 3.57% (n = 1) presented such at the end of supplementation (table II).

Insomnia was related by 7.14% (n = 2) of patients belonging to the placebo group and by 10.71% (n = 3) of the supplemented group at the beginning of accom-

paniment (table II). After six months, 28.57% (n = 8) and 7.14% (n = 2) of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups remained with insomnia respectively (table II).

In relation to mood, it was observed in the placebo group that 64.29% (n = 18) of all patients initiated the study feeling happy/satisfied and 35.71% (n = 10) not happy/nor sad. In the *Agaricus sylvaticus* group, 60.71% (n = 17) initiated the study as happy/satisfied and 39.29% (n = 11) not happy/nor sad. In both groups no patient related the initial feeling of unfortunate/unsatisfied (table II).

After six months of treatment, the observed results were as follows: from the 64.29% (n = 18) of all patients in the placebo group that presented the initial feeling of happiness/satisfaction, 16.67% (n = 3) evolved to unfortunate/unsatisfied, 27.78% (n = 5) to indifference (neither happy/nor sad) and 55.55% (n = 10) remained in the same initial mood. In the *Agaricus sylvaticus* group, from 60.71% (n = 17) of all patients happy/satisfied, 88.24% (n = 15) remained in the same initial mood and only 11.76% (n = 2) evolved to indifference (table II).

With regard to 35.71% (n = 10) of all patients in the placebo group that initiated the study feeling neither happy/nor sad, 30.00% (n = 3) evolved to unfortunate/unsatisfied, 50.00% (n = 5) remained in the same initial mood and only 20.00% (n = 2) evolved to

Table II
Principal alterations presented by the studied groups (n = 56)

Alterations	Placebo (n = 28)						Agaricus sylvaticus (n = 28)					
	Initial		Three months		Six months		Initial		Three months		Six months	
	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp	n	Fp
<i>Appetite</i>												
Increased	5	17.86%	9	32.14%	2	7.14%	3	10.71%	8	28.57%	9	32.14%
Decreased	3	10.71%	6	21.43%	10	35.71%	2	7.14%	5	17.86%	4	14.29%
Unaltered	20	71.43%	13	46.43%	16	57.14%	23	82.14%	15	53.57%	15	53.57%
<i>Sleep</i>												
Bad nights of sleep	4	14.29%	6	21.43%	3	10.71%	2	7.14%	2	7.14%	1	3.57%
Insomnia	2	7.14%	4	14.29%	8	28.57%	3	10.71%	3	10.71%	2	7.14%
Unaltered	22	78.57%	18	64.29%	17	60.71%	23	82.14%	23	82.14%	25	89.29%
<i>Disposition</i>												
Disposition-well	24	85.71%	22	78.57%	18	64.29%	19	67.86%	24	85.71%	24	85.71%
Tiredness/fatigue	4	14.29%	6	21.43%	10	35.71%	9	32.14%	4	14.29%	4	14.29%
<i>Mood</i>												
Happy/satisfied	18	64.29%	–	–	12	42.86%	17	60.71%	–	–	24	85.71%
Nor happy/nor sad	10	35.71%	–	–	10	35.71%	11	39.29%	–	–	4	14.29%
Unfortunate/unsatisfied	0	0.00%	–	–	6	21.43%	0	0.00%	–	–	0	0.00%
<i>Constipation</i>												
No	20	71.43%	18	64.29%	21	75.00%	17	60.71%	23	82.14%	24	85.71%
Yes	8	28.57%	10	35.71%	7	25.00%	11	39.29%	5	17.86%	4	14.29%
<i>Diarrhea</i>												
No	22	78.57%	21	75.00%	23	82.14%	19	67.86%	26	92.86%	27	96.43%
Yes	6	21.43%	7	25.00%	5	17.86%	9	32.14%	2	7.14%	1	3.57%
<i>Alternate diarrhea/constipation</i>												
No	26	92.86%	25	89.29%	25	89.29%	27	96.43%	27	96.43%	28	100.00%
Yes	2	7.14%	3	10.71%	3	10.71%	1	3.57%	1	3.57%	0	0.00%
<i>Flatulence</i>												
Increased	11	39.29%	7	25.00%	13	46.43%	11	39.29%	4	14.29%	6	21.43%
Decreased	0	0.00%	3	10.71%	1	3.57%	0	0.00%	7	25.00%	5	17.86%
Unaltered	17	60.71%	18	64.29%	14	50.00%	17	60.71%	17	60.71%	17	60.71%
<i>Flatus retention</i>												
Increased	4	14.29%	3	10.71%	2	7.14%	3	10.71%	1	3.57%	1	3.57%
Decreased	0	0.00%	1	3.57%	2	7.14%	0	0.00%	1	3.57%	3	10.71%
Unaltered	24	85.71%	24	85.71%	24	85.71%	25	89.29%	26	92.86%	24	85.71%
<i>Practical of physical activity</i>												
Sedentary	26	92.86%	23	82.14%	22	78.57%	26	92.86%	22	78.57%	18	64.29%
Not-sedentary	2	7.14%	5	17.86%	6	21.43%	2	7.14%	6	21.43%	10	35.71%

Fp = percentual frequency.

happy/satisfied. In the *Agaricus sylvaticus* group, 39.29% (n = 11) of those patients who had initiated the study with a feeling of indifference, 81.82% (n = 9) evolved to happiness/satisfaction and only 18.18% (n = 10) did not change mood (table II).

With reference to pain, at the beginning of treatment, 64.29% (n = 18) of patients in the placebo group and 42.86% (n = 12) of patients in the *Agaricus sylvaticus* group complained about some type of pain. After six months, complaints increased to 71.43% (n = 20) among patients in the placebo group and were reduced to 32.14% (n = 9) in the supplemented group.

When complaints of pains were analyzed separately, observation saw reduced rectal pain in the *Agaricus sylvaticus* group, from 7.14% (n = 2) to 3.57% (n = 1), abdominal pain, from 14.29% (n = 4) to 7.14% (n = 2), and others, from 21.43% (n = 6) to 14.29% (n = 4), after six months of supplementation. On the other hand, in the placebo group, observation recorded an aggravation of the same pains instead, except for rectal pain which remained unchanged. In relation to cephalaea, an increase was observed in both groups: from 3.57% (n = 1) to 17.86% (n = 5) after six months, in the placebo group and, from

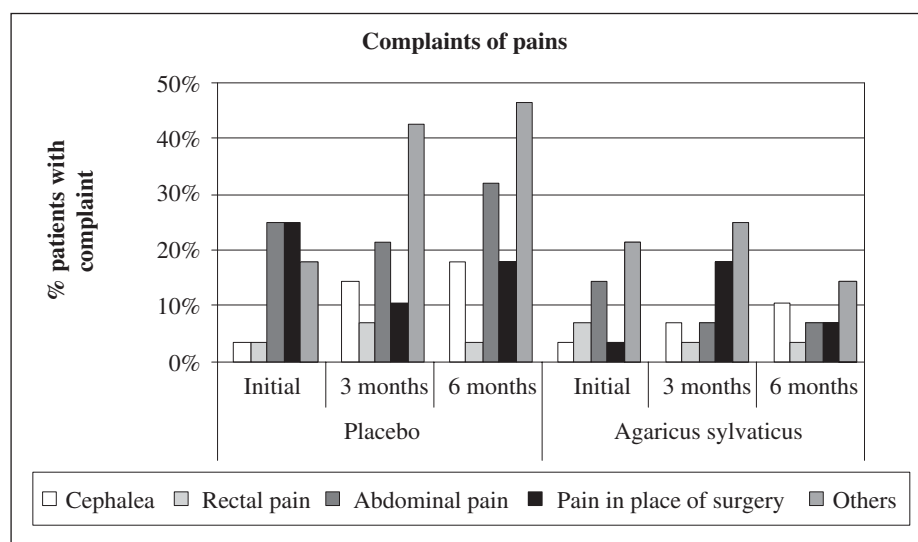


Fig. 1.—Pains presented by the patients in the studied groups (n = 56).

3.57% (n = 1) to 10.71% (n = 3), in the *Agaricus sylvaticus* group (fig. 1).

At the beginning of treatment, appetite was reported to have increased by 17.86% (n = 5) and by 10.71% (n = 3) in patients of the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups respectively. In the third month of accompaniment, appetite increase was reported by a larger number of individuals: 32.14% (n = 9) in the placebo group and 28.57% (n = 8) in the *Agaricus sylvaticus* group (table II). After six months, only 7.14% (n = 2) of patients in the placebo group reported a steady improvement in appetite, while such event was reported by a larger number (32.14%, n = 9) of patients in the supplemented group (table II).

Appetite reduction was reported by a growing number of patients in the placebo group: 10.71% (n = 3), 21.43% (n = 6) and 35.71% (n = 10) at the beginning of treatment, within three months and after six months, respectively (table II). Apparently this reduction was milder in the *Agaricus sylvaticus* group, considering that at the beginning of supplementation, 7.14% (n = 2) complained about appetite reduction, within three months 17.86% (n = 5) and after six months 14.29% (n = 4) (table II). In the sixth month, 57.14% (n = 16) of patients in the placebo group denied any appetite alteration, while the same was reported by 53.57% (n = 15) of patients pertaining to the *Agaricus sylvaticus* group (table II).

At the beginning of the treatment, 28.57% (n = 8) of patients in the placebo group and 39.29% (n = 11) in the *Agaricus sylvaticus* group complained of constipation. Within three months, 35.71% (n = 10) of patients that belonged to the placebo group and 17.86% (n = 5) to the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* continued this complaint. At the end of treatment, observation concluded that 25.00% (n = 7) in the placebo group remained constipated, while there were only 14.29% (n = 4) in the *Agaricus sylvaticus* group, evidencing apparent bowel system improvement in the supplemented group (table II).

Diarrhea was reported by 21.43% (n = 6) and 32.14% (n = 9) of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups at the beginning of accompaniment respectively. After the periods of three months and six months, observation verified an increase of as much as 25.00% (n = 7) and a reduction to 17.86% (n = 5) respectively, in the placebo group and a reduction to 7.14% (n = 2) and 3.57% (n = 1) respectively, in the supplemented group (table II).

In the placebo group 7.14% (n = 2) of patients presented alternate diarrhea/constipation at the beginning of accompaniment, increasing to 10.71% (n = 3) after six months. In the *Agaricus sylvaticus* group, there were 3.57% (n = 1) of all patients with similar symptoms, a fact which discontinued after six months of supplementation (table II).

In relation to complaints of flatulence, the following results were observed after six months of accompaniment: 50.00% (n = 14) of patients in the placebo group presented no alterations in flatulence and 60.71% (n = 17) in the supplemented group. The other 50.00% (n = 14) belonged to the placebo group and reported an increase of flatulence from 39.29% (n = 11) to 46.43% (n = 13) after six months, while in the *Agaricus sylvaticus* group there was a reduction of 39.29% (n = 11) to 21.43% (n = 6) (table II).

Among patients of the placebo group, 85.71% (n = 24) had no alterations such as retention of flatus during the entire accompaniment period. Of the remaining patients, half reported an increase and the other half related a reduction of this retention after six months. In the *Agaricus sylvaticus* group, observation concluded that this complaint reduced from 10.71% (n = 3) upon the beginning of treatment to 3.57% (n = 1) upon completing the same (table II).

Abdominal distention was related by 25.00% (n = 7) of patients from the placebo group and 21.43% (n = 6) from the supplemented group. In three months of accompaniment, this number was reduced to 21.43%

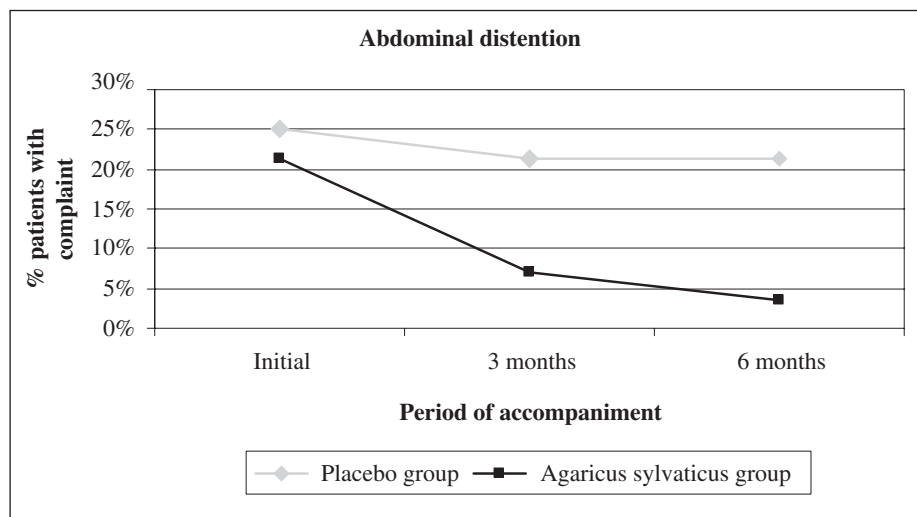


Fig. 2.—Evolution of the abdominal distention in the studied groups (n = 56).

(n = 6) in the placebo group and to 7.14% (n = 2) in the *Agaricus sylvaticus* group. Towards the end of treatment, the placebo group reported the same number of patients with this complaint as had been reported in the third month, while the *Agaricus sylvaticus* group reported only 3.57% (n = 1) of patients with this complaint (fig. 2).

As for the symptoms of pyrosis, postprandial fullness and nausea, no observation was made as to a reduction of these complaints in the placebo group after six months of accompaniment. In the *Agaricus sylvaticus* group, apparent improvement was observed in all aspects towards the end of supplementation (fig. 3).

During the entire accompaniment period, both in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, no patients related dysphasia, odynophagia, excessive eructation, regurgitation or vomiting.

Discussion

In the present study, 57.1% of all patients belong to the female sex and 42.9% to the male sex. Such data corroborates with the estimates of the National Cancer Institute that indicate a predominance of colorectal cancer among women when compared with men.²

In the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, the average age was 59.14 ± 12.95 years old and 56.34 ± 15.53 years old, respectively. Such results are confirmed by literature, which indicates the highest incidence of colorectal cancer as being between 50 and 70 years of age showing increased risks for the development of this disease apart from the fourth decade of life.²

In respect of stadium, 50.00% of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups belonged to

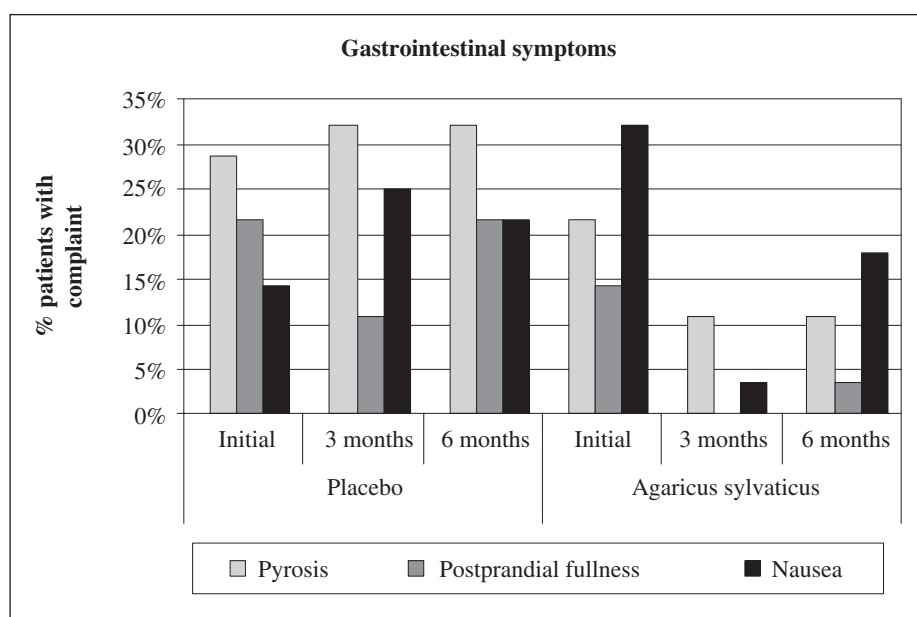


Fig. 3.—Evolution of the gastrointestinal symptoms in the studied groups (n = 56).

stadium III, by TNM (primary tumor, regional lymph nodes and metastasis at a distance) and Duke's classification systems of malignant tumors of International Union Against Cancer (UICC).^{12,13} Similar results were found in the study by Saad-Hossne et al.¹⁴, showing a delay in diagnosing the majority of patients, thus significantly jeopardizing the prognostic.

Information on both groups verified that 7.14% of all patients were smokers. While 17.86% and 28.57% of patients pertaining to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups were ex-smokers, respectively. As for alcoholic beverage consumption, 10.71% of patients in the placebo group and 17.86% in the *Agaricus sylvaticus* groups stated regular use of the substance.

Scientific evidences have shown that exposure to smoking may increase the risk of colorectal cancer development. Similarly, excessive alcoholic beverage consumption doubles the risks of developing this malignant neoplasia when compared to non-alcoholic individuals.¹

In this study, only 7.14% of patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups stated to have practiced some physical activity before starting treatment. After six months, observation noted a growing interest in physical activity by both groups; however, the supplemented group showed a higher number of patients.

Studies have demonstrated that the most important factor associated to the risk of developing colorectal cancer is a low level of physical activity¹, meaning that regular physical activity practice reduce as much as 50% of such risk. The probable mechanism related to this effect includes: reduction of intestinal transit time, reduction of contact of carcinogens with intestinal cells, improvement on prostaglandin levels, modification of the biliary acid metabolism and a boosted immune system.¹⁵

In reference to the life quality, among others aspects, fatigue is included as lack of motivation. Fatigue is highly prevalent and is a debilitating and chronic symptom in patients with cancer, diagnosed in this population during and after adjuvant treatment.^{16,17}

Patients with cancer often suffer from nausea, vomiting, diarrhea, reduced appetite and unwanted weight loss, accrued by symptoms such as pain and fatigue. These symptoms generally interfere in the performance of daily activities such as work, household chores, leisure activities, and the physical disposition to socially interact, all of which affect life quality indicators.¹⁸

Decline in disposition was also observed in the placebo group with consequent increase in tiredness/fatigue throughout accompaniment. Inverse results were found in the *Agaricus sylvaticus* group, which contrarily showed better disposition and reduction of tiredness/fatigue after three months of supplementation, and remained until the end of treatment.

Scientific evidence demonstrates that fatigue may persist for months or years after completing treatment,

being efficient with a minority of patients only. Fatigue in cancer is a multifactor and some promising mechanisms have been identified including disturbed sleep, psychological stress, pain, among others symptoms, involving severe mental, physical and emotional settings.^{19,20}

This study also showed that in the *Agaricus sylvaticus* group insomnia and restless sleep were reduced after six months of supplementation. Such results were not found in the placebo group.

Cancer development and associated symptoms are in direct relation with clinical depression, deepening functional damage with consequent deterioration in life quality. Sadness, anger, anxiety and anguish are negative emotional responses often observed in cancer patients that, once intense and long lasting, may culminate in the diagnosis of depression.²⁰

Scientific research has shown that depressed patients present triple the risk of non-adhesion to treatment when compared with patients exempt of depressive symptoms.²⁰ The diagnosis of depression in oncological patients is based on symptoms such as downhearted, insomnia, difficulty to cooperate with treatment procedures, low self-esteem, guilt- and death-related feelings, lost hope, lack of pleasure and goals in life, which should be detected as early as possible.²¹

In the present study, observation noted, in the *Agaricus sylvaticus* group, an improvement in moods of happiness/satisfaction with consequent reduction of indifference after six months of supplementation. These results were not found in the placebo group, which presented a reduction of happiness/satisfaction and an increase of unfortunate/unsatisfied patients.

Studies have evidenced that in patients with cancer, depressive symptoms may occur owing to different factors such as a lack of regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal and thyroidean axes, oscillations of the immune function of *Natural Killer* (NK) cells, reduction of the growth hormone secretion, alteration of circadian rhythm, presence of metabolic alterations further to the use of specific medications such as corticoids, tamoxifen and interferon-alpha (INF- α). The activation of pro-inflammatory cytokines as interleukins 1 and 6 (IL-1 and IL-6) is also capable of inducing modifications in neuronal function as well as promoting activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axle.²⁰

Cancer is frequently associated with pain, which, in turn, alters affectivity, function, appetite, sleep, causes depression, in addition to increasing the risk of suicide. Patients with cancer may present association between chronic pains and emotional distress. Of hospitalized oncological adult patients, 58% to 80% suffered pain, whereas moderate and intense pains are present in 30% to 40% in intermediate stages and about 87% in more advanced phases of the disease.²²

Of all patients belonging to placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively, 64.29% and 42.86% complained about pains before the beginning of treatment.

After six months, observation noted an increase of up to 71.43% of such complaints in the placebo group and a reduction of 32.14% in the supplemented group.

Upon analyzing complaints of pains separately, observation noted, in the *Agaricus sylvaticus* group, a reduction of rectal, abdominal and other pains after six months of supplementation. On the other hand, in the placebo group, observation noted an increase of these symptoms, with the exclusion of rectal pain, which remained unchanged during this period. Cephalgia was aggravated in both groups during the entire accompaniment period, worsening in the placebo group.

A study has proven that parenteral administration of proteoglycans extract of medicinal fungus allied to chemotherapy is capable of extending survival time, restoring immunological parameters and improving life quality of colorectal cancer patients and others carcinomas in comparison to patients treated with chemotherapy only.²³

Other studies showed that a supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus in colorectal cancer patients during chemotherapy treatment for three months was capable of improving disposition in 55% of the subjects, absence of alterations in 36% and only 9% related loss of heart. These alterations were not observed in the placebo group, which felt dizziness (28%), pains (27%), insomnia (18%), weakness (9%) and absence of alterations (18%).⁹

In the beginning of treatment, an increase of appetite was related by 17.86% of all patients in the placebo group and by 10.71% of all patients in the *Agaricus sylvaticus* supplemented group. After six months, only 7.14% of patients in the placebo group related a steady increase of appetite, while in the supplemented group, this had increased by 32.14%. Simultaneously, appetite was decreasing in patients of both groups, though less severe in the supplemented group, evidencing again a possible bioactive effect of *Agaricus sylvaticus* fungus.

One of the most common symptoms that affect oncological patients is a lack of appetite, which can culminate in anorexia. Anorexia affects about 40% of cancer patients at diagnosis, and more than 2/3 in advanced stadiums of the disease. This constitutes the main cause of alimentary deficit as a result of tumoral and/or mechanical effects, inducing progressive inanition with consequent alteration of nutritional state and immunological status likely to culminate in cachexia²⁴. The main cytokines involved in the geneses of cachexia include: TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-1 (interleukin-1), IL-2 (interleukin-2), IL-6 (interleukin-6), IFN- γ (interferon-gamma), leukemia inhibitory factor (LIF) and prostaglandin E (PGE₂).⁵⁻⁷

Oncological patients complain about reduced feeding capacity mainly due to slow digestion and gastric emptying resultant of reduced production of digestive secretions, gastric mucosal and gastric muscular atrophy.²⁴ Other factors commonly presented by patients with malignant neoplasia are also able to significantly influence the appearance of anorexia such as: dyspha-

sia, odynophagia, nausea, anxiety, fear of vomiting, depression, dehydration, constipation, postprandial fullness, amongst others.^{18,21,22,24}

Other studies have demonstrated that the administration of extracted polysaccharides from medicinal fungus can improve appetite, reduce fatigue and stabilize hematopoietic parameters.²⁵ Scientific evidences show that the substance mainly responsible for the immunomodulator effects of mushrooms is the polysaccharide β -D-glucan. The β -D-glucan act in the human organism through the increase of immunological functions, stimulation of NK cells, lymphocytes T, lymphocytes B and complementary cells, increase the number of macrophages and monocytes, promoting the proliferation and/or production of antibodies and some cytokines as IL-2 e IL-6, IFN- γ , TNF- α and, likewise, preventing regeneration and metastasis of cancer.⁵⁻⁷

In the beginning of the study, 28.57% of patients from the placebo and 39.29% from the *Agaricus sylvaticus* groups related constipation. After six months, only 14.29% of patients in the supplemented group remained constipated. These results were not observed in the placebo group, once more an inferring bioactive effect of *Agaricus sylvaticus* fungus.

Constipation is a common symptom in oncological patients as a consequence of anorexia-cachexia syndrome and its frequency is higher in patients with advanced illness and patients using medication for pain suppression.²⁶ Several factors, other than pain and drug therapy, contribute to the delay of intestinal motility such as: reduction of intestinal content due to routine exams, surgeries, dietary inadequacy, metabolic and emotional disorders. When prolonged, constipation may culminate in diverse manifestations, such as: colic, nausea, vomiting, respiratory failure caused by the rise of the diaphragm, cephalgia, dehiscence of sutures etc.²² The difficulties and discomfort succeeding constipation are associated to a sensation of incomplete rectal emptying followed by abdominal pain, flatulence, abdominal distention and anorexia.²⁶

Patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, 21.43% and 32.14% respectively, related diarrhea at the beginning of the accompaniment. Throughout the treatment, observation noted a reduction in episodes of diarrhea in the *Agaricus sylvaticus* group. These results were not found in the placebo group.

Patients with malignant neoplasia suffer constant periods of anxiety and anguish followed by appetite reduction and diverse symptoms of stressful and traumatic events. Amongst the main symptoms of anxiety are: excessive worry and fatigue, pains, dizziness, nausea, abdominal discomfort and, mainly, diarrhea.²¹

In the placebo group a greater number of patients related alternate diarrhea/constipation after six months of accompaniment. These results were not observed in the *Agaricus sylvaticus* group, since these symptoms did not appear after six months of supplementation.

A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial has demonstrated that supplemented diet with *Agaricus sylvaticus* fungus in postoperative patients of colorectal cancer undergoing chemotherapy, significantly improved gastrointestinal function such as episodes of diarrhea and constipation when compared with the placebo group.⁸

Besides β -D-glucans, medicinal fungus possess high amounts of other fibers.⁵⁻⁷ The gastrointestinal benefits obtained from the use of dietary fibers are evident, since fibers do not undergo any action of digestive enzymes and, through fermentation of colonic bacteria, produce short-chain fatty acids that exert trophic effects on the intestinal mucosa, creating more bulk, reducing intestinal transit time thus protecting the colon of cytotoxic substances. Likewise, this reduces intraluminal pressure as a result of softer stools, increases bacterial proliferation having a modulator effect on intestinal microbiota, stimulates a laxative effect made possible by insoluble fibers.^{26,27}

In the present study, observation noted a reduction of flatulence, flatus retention and abdominal distention complaints in the supplemented group after six months. These results were not observed in the placebo group, demonstrating an important immunomodulator role of the *Agaricus sylvaticus* fungus.

Flatulence, flatus retention and abdominal distention may be the consequence of constipation.^{24,26} Medicinal fungi are capable of bringing relief from these symptoms through the beneficial effects provided by fibers on intestinal microbiota.

At the end of treatment, observation noted an apparent improvement on the pyrosis, postprandial fullness and nausea symptoms in the *Agaricus sylvaticus* group, results not observed in the placebo group, again evidencing bioactive effects of *Agaricus sylvaticus* fungus.

Other manifestations can also be triggered by intestinal disorders such as constipation, nausea, colic and vomits among others.²² Alterations of the emotional state may also culminate in diverse epigastric related conditions, and might persist for days and/or last almost an entire day.²¹

Discomfort owing to constipation may be associated with abdominal pain,^{24,26} a symptom commonly found in colorectal cancer patients, partially explaining the effects observed in the supplemented group.

Clinical studies have demonstrated that polysaccharides present in medicinal fungus are capable of alleviating toxic reactions caused by antineoplastic medication, inhibit proteic synthesis of neoplastic cells, normalize the bowel system, act favorably in lipidic metabolism, promote relief from symptoms suffered by oncological patients, stimulate the immunological and hematological systems, enhance life quality and prolong the survival of individuals bearing cancer.^{5-10,29}

In the present study, observation noted an improvement of practically all indicators evaluated in the supplemented group mainly when compared with the placebo group, demonstrating possible presence of bioactive sub-

stance in *Agaricus sylvaticus* fungus which is able to improve the life quality of these patients.

Studies demonstrate the capacity of extracted proteoglycans of medicinal fungus to increase the survival of patients with diverse types of malignant neoplasia, including colorectal cancer, besides improving life quality and promoting relief from symptoms in 70% to 97% of patients with cancer.^{6,25,30} It is believed to be the probable active mechanism related to the stimulation of the immunological functions, macrophages fagocitary activity and the improvement of the reticulum-endothelial system functions.⁶

In addition to proteoglycans, several other bioactive substances are present in medicinal fungus such as glucans, lectin, ergosterol, triterpenes, arginine and glutamine. The active mechanism of these substances has not been completely elucidated in literature, but scientific evidence suggests that these bioactive components may modulate the carcinogenesis process at the stages of initiation, promotion and progression and, therefore, promote additional benefits to patients with diverse types of cancer.⁶

It should be emphasized that no evidence has been found in the literature reporting adverse, side effects and toxicity in pharmacology and nutrition studies conducted in animals and clinical trials related to commercialized fungus species for human consumption³¹. In *vivo* studies of acute toxicity of *Agaricus sylvaticus* have shown that this species presents no toxicity, since there were no clinical, hematological and/or histopathological alterations in the animals studied.³²

Promising results suggest that supplemental dietary administration with *Agaricus sylvaticus* fungus is capable of improving the life quality of patients with colorectal cancer in post-surgical phase. Nevertheless, further studies should be carried out so as to indicate the safe dosage needed by different diseases in order to obtain its thorough benefits and effectiveness.

References

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colo-retal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53 (3): 277-89.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p: il.
3. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *The American Surgeon* 1994; 60 (8): 607-12.
4. Conde DM, Pinto-Neto AM, Júnior RF, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28 (3): 195-204.
5. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família Agaricaceae. *Revista Nutrição Brasil* 2005; 4 (4): 207-17.
6. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricales* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (4): 363-71.
7. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21 (2): 163-8.

8. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Gastrointestinal alterations after three months of nutritional supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom in patients with adenocarcinoma of gross intestine. In: Annals of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September; Barcelona, Spain; 2006. Abstract ES17-4.
9. Fortes RC, Novaes MRCG, Recôva VL, Melo AL. Quality of life during dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in patients with adenocarcinoma of gross intestine in post-surgical chemotherapy treatment. Proceedings of the I World Congress of Public Health Nutrition/ VII National Congress of the Spanish Society of Community Nutrition and Public Health Nutrition; 2006 September 28-30; Barcelona, Spain; 2006. p. 237.
10. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Hematological and immunological parameters in colorectal cancer patients after six months of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* mushroom. In: Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007. Abstract P0016.
11. Novaes MRCG, Novaes LCG. Fármaco-nutrientes em cogumelos comestíveis *Agaricales* e outros basidiomicetos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 2005; 20 (3): 181-7.
12. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14 (1): 46-52.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p.
14. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev Bras Coloproct* 2005; 25 (1): 31-7.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 36p: il.
16. Servaes P, Verhagen S, Bleijenber G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38 (1): 27-43.
17. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *The Oncologist* 2003; 8 (Supl. 1): 5-9.
18. Baxter YC, Waitzberg DL. Qualidade de vida do paciente oncológico. In: Waitzberg DL. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu. 2004. pp. 573-80.
19. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (33): 8280-2.
20. Calil HM, Fernandes FN, Scippa AM, Quarantini L. Depressão em pacientes com câncer: diagnóstico e tratamento. *Câncer Hoje* 2006; 4 (14): 4-7.
21. Lourenço MTC, Costa CL. Aspectos psicossociais do paciente com câncer. In: Ikemori EHA, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. pp. 369-74.
22. Júnior JOO, Martins IMSM. Dor oncológica. In: Ikemori EHA, editores. Nutrição em oncologia. São Paulo: Marina e Tecmedd, 2003. pp. 376-401.
23. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich WD. The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM* 2005; 2 (3): 285-99.
24. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (1): 59-77.
25. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49 (2): 159-70.
26. Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doença avançada em uso de opióceos: revisão. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48 (2): 263-9.
27. Fortes RC. Os frutooligossacarídeos, a inulina e suas implicações na indústria de alimentos. *Rev Nutr Bras* 2005; 4 (1): 52-61.
28. Fortes RC. Alimentos prebióticos: efeitos bifidogênicos dos frutooligossacarídeos e da inulina no organismo humano. *Rev Soc Bras Farm Hosp* 2006; 2 (9): 16-22.
29. Novaes MRCG, Fortes RC, Recôva VL, Melo AL. Biochemical parameters of colorectal cancer patients using diet with *Agaricus sylvaticus* mushroom: randomized study. In: Annals of Oncology of the World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2007 June-July; Barcelona, Spain; 2007. Abstract P0017.
30. Didukh MY, Wasser SP, Nevo E. Medicinal value of species of the family *Agaricaceae* cohn (higher basidiomycetes) and future perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2003; 5 (2): 133-52.
31. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (4): 315-22.
32. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo A, Recôva V. Avaliação da toxicidade aguda do cogumelo *Agaricus sylvaticus*. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (3): 227-36.

Original

Food habits and nutritional status of adolescents in Emilia-Romagna, Italy

S. Toselli¹, L. Argnani¹, E. Canducci², E. Ricci² and E. Gualdi-Russo³

¹Department of Evolutionistic Experimental Biology, Bologna University, Bologna, Italy. ²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy. ³Department of Biology and Evolution, Ferrara University, Ferrara, Italy.

Abstract

Introduction: The prevalence of childhood and adolescent obesity is increasing, with negative medical and psychosocial consequences.

Aims: This study examines the association between weight status and nutrient intake, sport and leisure habits of middle school students in Bologna (Italy).

Methods: Anthropometric data (height, weight) of 598 subjects (321 males and 277 females) 11-14 years old were collected. Questionnaires on nutrient intake, sport and leisure behaviour were administered.

Results: Protein, carbohydrate and total fat intakes of the adolescents were higher than the recommended ranges in all age groups and in both sexes. The proportion of energy from protein and total fat was higher than recommended, but the percentage from carbohydrate was lower. A significant proportion of the adolescents had a cholesterol intake above the Italian RDA and lower than recommended intakes for micronutrients. The prevalence of overweight and obesity is higher in males than in females at all ages (overweight: 35.2 vs 31.6 at 11 yrs.; 27.5 vs 20.2 at 12 yrs.; 18.6 vs 17.8 at 13 yrs.; 18.7 vs 10.9 at 14 yrs.; obesity: 5.5 vs 3.2 at 12 yrs.; 3.9 vs 1.1 at 13 yrs.; 5.3 vs 3.6 at 14 yrs.), except in subjects 11 years old (obesity: 7.4 vs 10.5). The overweight and obese adolescents consumed less carbohydrates and less fibre than their normal weight and underweight counterparts.

Conclusion: The results of the present study indicate an unbalanced diet of the Bologna adolescents, which could damage their health and quality of life.

(Nutr Hosp. 2010;25:613-621)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4510

Key words: Nutritional status. Adolescents.

HÁBITOS ALIMENTICIOS Y ESTADO NUTRICIONAL DE LOS ADOLESCENTES DE EMILIA-ROMAGNA, ITALIA

Resumen

Introducción: La prevalencia de la obesidad de la infancia y la adolescencia sigue aumentando con sus consecuencias negativas médicas y psicológicas.

Objetivos: Este estudio explora la asociación entre el estado del peso y la ingesta de nutrientes, deporte y hábitos de ocio de estudiantes de grado medio en Bolonia (Italia).

Métodos: Se recogieron los datos antropométricos (talla, peso) de 598 individuos (321 chicos y 277 chicas) de 11-14 años. Se administraron cuestionarios de ingesta de nutrientes, deporte y hábitos de ocio.

Resultados: La ingesta de proteínas, hidratos de carbono y grasa total de los adolescentes fue superior a los rangos recomendados para todos los grupos de edad y ambos sexos. La proporción de energía procedente de las proteínas y la grasa total fue superior a la recomendada, pero el porcentaje procedente de hidratos de carbono fue inferior. Una proporción significativa de adolescentes tenía un consumo de colesterol por encima de las CDR de Italia e ingestas menores a las recomendadas de micronutrientes. La prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor en hombres que en mujeres de cualquier edad (sobrepeso: 35,2 frente a 31,6 a los 11 años; 27,5 frente a 20,2 a los 12 años; 18,6 frente a 17,8 a los 13 años; 18,7 frente a 10,9 a los 14 años; obesidad: 5,5 frente a 3,2 a los 12 años; 3,9 frente a 1,1 a los 13 años; 5,3 frente a 3,6 a los 14 años), excepto en los individuos de 11 años de edad (obesidad: 7,4 frente a 10,5). Los adolescentes con sobrepeso y obesos consumen menos hidratos de carbono y fibra que sus iguales con peso normal o inferior al normal.

Conclusión: Los resultados de este estudio indican una dieta desequilibrada en los adolescentes boloñeses lo que podría perjudicar su salud y calidad de vida.

(Nutr Hosp. 2010;25:613-621)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4510

Palabras clave: Hábitos alimenticios. Estado nutritivo. Adolescentes.

Correspondence: Stefania Toselli.
Università degli studi di Bologna.
40126 Bologna, Italia.
E-mail: stefania.toselli@unibo.it

Recibido: 24-VIII-2009.

Revisado: 5-XI-2009.

Aceptado: 22-XI-2009.

Introduction

The prevalence of obesity among adults, children and adolescents is increasing worldwide (Allison et al., 1999¹; Bundred et al., 2001;² Graf et al., 2004)³, with negative medical (Whitlock et al., 2005;⁴ Baker et al., 2007;⁵ McMahan et al., 2007;⁶ Freedman et al., 2008;⁷ Juonala et al., 2008;⁸ McGill et al., 2008;⁹ Viikaria et al., 2009)¹⁰ and psychosocial consequences (Graf et al., 2004;³ Cornette, 2008;¹¹ Fonseca et al., 2008)¹². Medical problems include pre-diabetes and diabetes, cardiovascular, pulmonary, orthopaedic and gastrointestinal diseases, and psychological problems (Freedman et al., 1999,¹³ 2008;⁷ Must et al., 1992;¹⁴ Clarke et al., 1986;¹⁵ Johnson et al., 1975;¹⁶ Morrison et al., 1979;¹⁷ Sinha et al., 2002;¹⁸ Pinhas-Hamiel et al., 1996;¹⁹ Richards et al., 1985;²⁰ Juonala et al., 2008;⁸ McGill et al., 2008⁹ Viikaria et al., 2009)¹⁰. Type 2 diabetes is increasingly observed in overweight youth.

Research over the past 40 years suggests that overweight children are at increased risk of becoming obese adults (Abraham and Nordsieck, 1960,²¹ 1970;²² Guo et al., 2002)²³. This relationship becomes stronger as the degree of overweight becomes more serious. According to Guo et al. (2002)²³, a child or adolescent with a high BMI has a high risk of being overweight or obese at 35 years of age, and this risk increases with age. The child's age is important in a risk assessment for adult obesity: the older the child, the more likely his or her overweight status will persist into adulthood (Tsiros et al., 2007)²⁴. Yet, a younger age of onset of overweight is associated with an ultimately more severe obesity. Adolescence is a vulnerable period for the development of obesity, and adolescent weight tracks strongly into adulthood. Comparisons of overweight and normal weight schoolchildren have found a relative risk for adult obesity of 2.39 to 6.55% (Charney et al., 1976;²⁵ Stark et al., 1981;²⁶ Guo et al., 1999)²⁷. Gender also interacts with age in predicting adult obesity (Stark et al., 1981;²⁶ Guillaume et al., 1997;²⁸ Mitchell et al., 1994)²⁹. In a longitudinal study of white children from Ohio, overweight elementary school-aged girls were more likely to become obese adults by age 35 years than overweight elementary school-aged boys (mean 50% vs 30% compared with 18% for the general population) (Guo et al., 2002)²³. Overweight adolescents in this study were more likely to remain overweight until age 35 years ($\geq 60\%$ obese), and there was no sex difference. Gender appears to modify the risk for overweight, with boys being at greater risk than girls if they are inactive (Guillaume et al., 1997)²⁸.

Although the general public understands the increase in overweight in terms of increased ingestion of fat and decreased physical activity, the question of whether overweight and obesity are caused by genetic or physiological differences is still a topic of research. In addition, the assessment of physical activity and leisure habits is one of the most difficult tasks in epidemiological research. There are ever greater opportunities for

children to be sedentary in their leisure time; in particular, TV viewing and electronic gaming are positively related to overweight (Crespo et al., 2001,³⁰ Robinson 1999;³¹ Stettler et al 2004;³² te Velde et al., 2007)³³. Time spent in sedentary behaviours is inversely associated with exercise among adolescents (Stettler et al 2004,³² Marshall et al., 2004)³⁴, particularly among girls (Robinson, 1999)³¹; however, this issue is controversial (Biddle et al., 2004;³⁵ te Velde et al., 2007)³³.

The aim of this study was to investigate the incidence of weight disorders in a sample of Italian adolescents and to examine their association with nutrient intake, sport and leisure habits.

Materials and methods

We surveyed 598 subjects (321 males and 277 females) 11-14 years old to evaluate weight status, nutritional intake, sport and leisure habits. The anthropometric characters were height and weight, which also gave the BMI values. Weight status was defined according to the overweight and obesity cut-offs proposed by Cole et al. (2000)³⁶, and the underweight cut-off proposed by Cole et al. (2007)³⁷. To determine the nutrient intake of each participant, we used a 24-hour dietary recall, a commonly used dietary assessment method (Briefel, 1994;³⁸ Kubena, 2000;³⁹ Jonnalagadda and Diwan, 2002)⁴⁰. Interviewers were trained to collect the recalls, with specific instructions about obtaining detailed descriptions of the foods and fluids consumed and the portion sizes. To determine the adequacy of the dietary intakes, the reported nutrient intake data were compared to age- and gender-matched Italian RDAs (LARN, SINU, 1998).

A questionnaire was used to assess the kind, frequency and number of hours of extra-curricular physical activity. Usual TV viewing and PC use were measured by the questions "About how many hours a day do you usually watch television and videos in your leisure time?" and "About how many hours a day do you usually use a computer in leisure time?".

ANOVA was used to evaluate the differences among groups. Statistical analyses were performed with STATISTICA software (Statistica for Windows: Statsoft 5.0, Vigonza, Padua, Italy 2000). The probability level was set at 0.05. Odds ratios (OR) of obesity were estimated by comparing obese with normal weight children. TV/PC viewing and extracurricular physical activity were divided into tertiles (≤ 2 h/d; 3-4 h/d; > 4 h/d) for the estimation of ODs for obesity.

Results

The height, weight and BMI of the adolescents (table I) approach the 50th centile of the reference standard of the Italian population (Cacciari et al., 2006)⁴¹. Table II presents the reported macronutrient intakes of

Table I <i>Height, weight and BMI in males and females for age groups</i>								
	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>
<i>males</i>	<i>11 y. (n = 53)</i>		<i>12 y. (n = 91)</i>		<i>13 y. (n = 102)</i>		<i>14 y. (n = 75)</i>	
Height (cm)	147.5	6.3	152.8	8.3	158.6	8.2	163.3	9.0
Weight (kg)	44.2	11.1	47.2	10.1	51.8	10.6	56.2	10.3
BMI	20.1	3.9	20.1	3.2	20.5	3.3	21.0	3.2
<i>females</i>	<i>11 y. (n = 38)</i>		<i>12 y. (n = 94)</i>		<i>13 y. (n = 90)</i>		<i>14 y. (n = 55)</i>	
Height (cm)	148.8	6.0	152.9	6.6	156.5	5.8	160.2	4.9
Weight (kg)	44.7	9.7	46.0	9.3	49.3	9.3	53.3	8.4
BMI	20.0	3.4	19.6	3.2	20.1	3.3	20.8	3.1

Table II <i>Macronutrient intake of the participants in the present study</i>												
	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>Recommended values</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>Recommended values</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>Recommended values</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>Recommended values</i>
<i>males</i>	<i>11 y. (n = 53)</i>			<i>12 y. (n = 91)</i>			<i>13 y. (n = 102)</i>			<i>14 y. (n = 75)</i>		
Water (g)	1,650.2	462.0		1,6								
Protein (g)	87.1	22.6	55.1	89.3	27.0	59.2	87.1	28.3	64.8	79.0	26.0	68.9
Fat (g)	70.4	28.0	63.6-78	69.7	21.2	66.37-82.63	70.6	24.5	69.53-89.57	68.1	25.2	74.33-93.03
Carbohydrate (g)	257.7	85.6	317.5-352.1	260.2	79.8	331.6-370.6	254.3	71.6	348.0-396.1	260.4	72.4	368.7-413.6
% energy protein	18.3	4.0	10-12%	18.4	4.5	10-12%	18.1	4.5	10-12%	16.7	4.0	10-12%
% energy fat	32.0	8.2	30%	32.2	7.9	30%	32.5	6.9	30%	31.8	7.2	30%
% energy carbohydrate	49.7	8.8	55-65%	49.4	9.4	55-65%	49.4	8.6	55-65%	51.6	8.4	55-65%
Fiber (g)	6.9	4.3	22.1	7.5	3.9	23.6	6.9	3.7	25.9	7.5	4.2	28.1
Energy (kcal.)	1,949.0	512.2	1,949-2,276.5	1,961.7	436.2	2,038.5-2,409.5	1,946.3	478.9	2,158-2,583	1,913.0	494.7	2,252-2,739
<i>females</i>	<i>11 y. (n = 38)</i>			<i>12 y. (n = 94)</i>			<i>13 y. (n = 90)</i>			<i>14 y. (n = 55)</i>		
Water (g)	1,728.4	528.1		1,637.7	549.9		1,506.5	564.5		1,588.3	379.9	
Protein (g)	82.0	19.6	56.1	80.8	21.9	56.6	80.1	26.6	59.4	82.6	28.2	62.2
Fat (g)	71.6	25.5	55.5-68.2	66.9	20.9	57.9-72.5	71.8	24.1	60.5-74	63.6	23.8	62.6-76.5
Carbohydrate (g)	247.9	89.9	268-298.4	258.7	72.7	283.9-318.9	253.8	64.2	298.3-330.5	265.2	64.2	300.4-333.7
% energy protein	17.8	4.3	10-12%	17.3	4.1	10-12%	16.7	3.9	10-12%	17.3	4.3	10-12%
% energy fat	33.8	8.8	30%	31.8	7.5	30%	33.4	7.2	30%	29.8	7.5	30%
% energy carbohydrate	48.4	10.7	55-65%	51.0	8.8	55-65%	49.9	8.4	55-65%	53.0	8.9	55-65%
Fiber (g)	7.7	4.2	22.4	7.7	4.5	23.0	7.0	3.9	24.7	8.1	4.2	26.7
Energy (kcal.)	1,901.3	492.8	1,701.5-1,985	1,896.1	397.1	1,776.5-2,110.5	1,922.9	440.7	1,847-2,197	1,896.9	442.8	1,870-2,256.5

the adolescents. The mean energy intake is within the recommended energy requirement in the males but is slightly lower in the females. Protein and total fat intakes are higher than the recommended ranges in all age groups and both sexes, while carbohydrates are slightly lower. Contemporary dietary guidelines (LARN, SINU, 1998)⁴² recommend that healthy children consume a diet that provides 10-12% energy from protein, 55-65% from carbohydrates and 30% from lipids. In the present sample, when we consider the single macronutrient energy as a percentage of total energy, the value is higher than the recommended range for protein and total fat but lower for

carbohydrates. Cholesterol intake is above the Italian RDA in almost all age classes, except for 11-year-old boys, with lower than recommended values, and 13-year-old girls, with values similar to those recommended. The total dietary fibre intake does not reach the recommended level of 21-38 g/day (males) and 26 g/day (females) in any age group. Table III presents the reported vitamin and mineral intakes. Except in a few cases (iron in 12-13-year-old boys and in 14-year-old girls; vitamin C in 14-year-old boys and in 12-year-old girls), the micronutrient values are below the RDAs in all groups and in both sexes.

Table III
Vitamin and mineral intakes of the participants in the present study

	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>
<i>males</i>	<i>11 y. (n = 53)</i>		<i>12 y. (n = 91)</i>		<i>13 y. (n = 102)</i>		<i>14 y. (n = 75)</i>	
Sodium (mg)	1,147.1	907.4	1,133.0	642.2	987.3	634.3	991.8	549.8
Potassium (mg)	2,022.2	1,603.1	2,322.6	2,078.5	2,159.5	1,667.1	2,023.5	1,239.4
Iron (mg)	11.2	11.1	13.7	14.7	12.4	11.9	10.2	8.4
Calcium (mg)	670.4	409.7	703.5	457.7	661.8	430.5	598.9	415.6
Phosphorus (mg)	1,067.5	517.0	1,143.7	624.9	1,083.9	551.4	978.1	460.8
Thiamin (mg)	0.8	0.3	0.9	0.3	0.7	0.3	0.8	0.3
Riboflavin (mg)	0.9	0.3	0.9	0.3	0.8	0.4	0.9	0.5
Niacin (mg)	11.0	6.1	10.2	5.1	10.4	6.3	10.8	6.9
Vitamin A (mg)	216.4	195.9	321.9	258.8	272.3	237.4	533.2	1,929.0
Vitamin C (mg)	46.7	48.0	41.9	44.3	44.6	41.8	54.4	53.7
Cholesterol (mg)	172.9	112.2	211.4	174.1	222.5	255.3	203.6	184.8
<i>females</i>	<i>11 y. (n = 38)</i>		<i>12 y. (n = 94)</i>		<i>13 y. (n = 90)</i>		<i>14 y. (n = 55)</i>	
Sodium (mg)	952.3	629.6	1,049.7	595.3	1,061.3	715.6	1,022.8	666.1
Potassium (mg)	2,090.5	1,400.0	2,089.2	1,455.4	2,042.4	1,641.3	2,313.7	2,010.9
Iron (mg)	10.8	9.0	11.5	9.7	11.4	11.6	13.1	13.7
Calcium (mg)	733.2	534.4	585.3	316.3	682.3	479.3	727.1	434.9
Phosphorus (mg)	1,049.8	505.7	1,000.3	407.9	1,005.7	560.1	1,095.9	588.5
Thiamin (mg)	0.7	0.3	0.8	0.3	0.7	0.4	0.7	0.3
Riboflavin (mg)	0.9	0.4	0.9	0.8	0.8	0.4	0.8	0.4
Niacin (mg)	9.3	5.8	10.4	6.1	8.6	5.8	9.3	5.2
Vitamin A (mg)	349.0	338.1	715.7	3,928.7	353.8	283.8	328.5	255.1
Vitamin C (mg)	47.5	41.9	55.4	53.1	48.8	43.0	49.8	47.9
Cholesterol (mg)	183.6	144.1	173.0	156.3	194.2	153.0	194.2	171.7

Table IV
Mean hours of physical activity/week and of TV/computer per day

<i>males</i>	<i>11 y. (n = 53)</i>			<i>12 y. (n = 91)</i>			<i>13 y. (n = 102)</i>			<i>14 y. (n = 75)</i>		
	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>
Extracurricular physical activity	52	3.4	2.0	80	3.5	2.2	86	3.9	2.1	63	4.7	2.7
TV/PC viewing	53	2.9	1.4	91	2.9	1.6	102	3.1	1.4	75	2.8	1.2
<i>females</i>	<i>11 y. (n = 38)</i>			<i>12 y. (n = 94)</i>			<i>13 y. (n = 90)</i>			<i>14 y. (n = 55)</i>		
	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>
Extracurricular physical activity	27	2.5	1.0	78	2.7	1.5	65	3.2	2.2	42	3.7	2.5
TV/PC viewing	38	2.4	1.2	94	2.3	1.4	90	2.6	1.2	55	3.0	1.3

The mean hours of physical activity/week increase with age from 11 to 14 years (table IV), passing from 3.4 to 4.7 hours in males and from 2.5 to 3.7 hours in females. The time spent in TV/computer per day (table IV) is quite stable with age, although there is a tendency to an increase in girls. Generally boys spend more hours in both sport and TV/computer activities per day than girls.

Table V shows the weight status trend with respect to age in both sexes. In males, the prevalence of underweight is quite stable (3.3-3.9%) from 11 to 13 years, while a lower percentage is observed at 14 years. Overweight subjects are more frequent at 11 years (35.2%) and decrease with age (18.7% at 14 years), while the percentage of obese subjects is quite stable with age. In females, the highest frequency of underweight subjects

Table V
Weight status of males and females for age classes

	11 years		12 years		13 years		14 years	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>males</i>								
underweight	2	3.7	3	3.3	4	3.9	1	1.3
normal weight	29	53.7	58	63.7	75	73.5	56	74.7
overweight	19	35.2	25	27.5	19	18.6	14	18.7
obese	4	7.4	5	5.5	4	3.9	4	5.3
<i>females</i>								
underweight	3	7.9	7	7.4	9	10.0	2	3.6
normal weight	19	50.0	65	69.1	64	71.1	45	81.8
overweight	12	31.6	19	20.2	16	17.8	6	10.9
obese	4	10.5	3	3.2	1	1.1	2	3.6

is at 13 years and the lowest is at 14 years. As in the males, overweight and obese subjects decrease with age.

When the subjects are considered on the basis of their weight status (table VI), the mean energy intake decreases from underweight to obese individuals, with significant differences between the extreme groups. The energy intake in obese subjects is below the recommended values. In males, the reduction of energy with increasing BMI is mainly accompanied by a reduction of carbohydrates (significant in males, obese and overweight *vs.* the other categories) and of fibre (significant between underweight and obese subjects) and by low quantities of proteins and lipids. If we consider the percentage of energy from the macronutrients, there is an increase of energy from fat and protein passing from the underweight to obese groups (significant, obese *vs.* underweight and normal weight subjects). In contrast, the energy from carbohydrates decreases (with significant differences between the extreme groups). Except for sodium, the other minerals tend to increase from the underweight to obese groups, while vitamin C tends to decrease.

In females, proteins, lipids and carbohydrates decrease with increasing BMI categories (with significant differences between the extreme groups for proteins and carbohydrates). The percentage of energy from fat increases from underweight to obese subjects, while the energy from carbohydrates decreases and the energy from protein is quite stable. The differences among groups are not significant. A tendency to decrease with increasing BMI is also observed for minerals (with significant differences between the extreme groups for sodium and phosphorus) and for the B-group vitamins. Vitamins A and C show a more irregular trend, while cholesterol decreases, with significant differences between underweight and obese subjects.

If we consider the relationship between lifestyle and weight status (table VII), we observe that an increase in

hours spent watching TV/PC is associated with increasing BMI, with significant differences between obese subjects and subjects belonging to the other weight categories. In females, there are no appreciable differences in hours of TV/PC viewing among weight groups. In both the boys and girls, the most active subjects belong to the normal weight and overweight categories. The following results were obtained from the crude analysis comparing obese with normal weight children conducted with TV/PC viewing and hours of extracurricular physical activity variables categorized in tertiles (table VIII): in males, ORs show an increasing trend for TV/PC viewing and the odds of obesity are reduced among children in the third tertile of physical activity; in females, there are no differences between the second and third tertile of TV/PC viewing, and no conclusive results are obtained for the physical activity categories.

Conclusions

For all groups, the reported total energy intake (based on a 24-hour recall dietary diary) corresponds to the recommended energy requirements. Macronutrients are above the recommended range, while micronutrients are generally below the recommended range.

Increasing attention to their physique by both boys and girls can be inferred, since overweight and obese subjects decrease with age. This is confirmed by a previous study on the body image of the same subjects (Argnani et al., 2008)⁴³: dissatisfaction increases during growth. Boys are concerned with height and muscular development and girls consider excessive weight inappropriate. During growth, both sexes develop stereotypes of attractiveness.

The boys and girls report an energy intake that decreases with increasing BMI categories. These results

Table VI
Relationship between weight status and nutrient intake (significant differences in brackets)

	underweight (a)		normal weight (b)		overweight (c)		obese (d)	
	x	S.D.	x	S.D.	x	S.D.	x	S.D.
<i>males</i>	(n = 10)		(n = 215)		(n = 77)		(n = 17)	
Water (g)	1,656.3	517.6	1,591.2	443.6	1,557.3	499.7	1,594.4	453.7
Protein (g)	89.0	28.0	86.7	27.5	84.3	23.5	84.0	29.6
Fat (g)	68.9	35.9	70.9	23.7	66.7	25.1	61.7	20.8
Carbohydrate (g)	304.2 (c,d)	39.0	266.7 (c,d)	74.3	241.2 (a,b,d)	79.1	186.3 (a,b,c)	45.9
% energy protein	16.7 (d)	3.3	17.6 (d)	4.4	18.7	4.5	20.7 (a,b)	4.3
% energy fat	27.6 (d)	9.4	31.9	6.8	32.3	8.5	34.6 (a)	8.3
% energy carbohydrates	55.7 (c,d)	11.4	50.5 (d)	8.7	49.0 (a)	10.1	44.7 (a,b)	10.4
Fiber (g)	9.2 (d)	3.1	7.1	4.0	7.2	4.0	5.3 (a)	2.6
Energy (kcal)	2,130.5 (d)	473.9	1,990.4 (c,d)	469.1	1,845.9 (b)	471.4	1,593.1 (a,b)	336.7
Sodium (mg)	1,342.2	1,309.7	1,036.6	646.7	1,036.1	580.6	1,034.7	912.1
Potassium (mg)	1,601.9	475.5	2,177.1	1,734.1	2,133.5	1,598.7	2,514.0	2,330.4
Iron (mg)	8.4	2.9	12.3	12.4	12.0	10.6	14.5	17.2
Calcium (mg)	611.6	372.1	659.5	430.4	664.2	395.7	697.2	629.7
Phosphorus (mg)	970.7	374.9	1,083.1	566.2	1,076.4	475.7	1,103.1	794.9
Thiamin (mg)	0.8	0.3	0.8	0.3	0.7	0.3	0.7	0.4
Riboflavin (mg)	0.9	0.4	0.9 (d)	0.4	0.9	0.3	0.7 (b)	0.3
Niacin (mg)	12.3	8.2	10.5	6.1	10.8	5.9	11.7	7.6
Vitamin A (mg)	264.5	177.4	359.5	1,137.6	298.5	246.8	241.0	215.1
Vitamin C (mg)	48.7	37.0	47.5	47.9	44.5	45.4	37.6	36.6
Cholesterol (mg)	164.7	93.6	213.6	187.0	198.4	244.1	155.6	85.6
<i>females</i>	(n = 21)		(n = 192)		(n = 53)		(n = 10)	
Water (g)	1,757.7 (c)	496.6	1,632.0 (c)	533.6	1,375.0 (a,b,d)	447.1	1,757.5 (c)	325.4
Protein (g)	89.8 (c,d)	26.0	83.0 (c,d)	24.2	72.9 (a,b)	22.2	66.2 (a,b)	20.7
Fat (g)	71.1	21.4	69.6	23.6	63.4	22.7	63.2	20.6
Carbohydrate (g)	303.6 (b,c,d)	70.2	261.4 (a,c,d)	71.6	231.0 (a,b,d)	55.2	203.7 (a,b,c)	50.4
% energy protein	16.9	3.4	17.3	4.1	16.9	4.0	16.8	5.2
% energy fat	29.6	5.0	32.1	7.8	32.6	8.5	35.1	6.2
% energy carbohydrates	53.5	5.7	50.6	9.1	50.5	9.8	48.1	9.5
Fiber (g)	8.9 (c)	5.1	7.8	4.4	6.6 (a)	3.1	6.1	3.0
Energy (kcal)	1,135.8 (b,c,d)	481.0	1,941.3 (a,c,d)	429.6	1,729.4 (a,b)	335.5	1,593.0 (a,b)	354.0
Sodium (mg)	958.9 (d)	449.9	1,092.4 (d)	688.5	962.8 (d)	547.9	426.4 (a,b,c)	374.0
Potassium (mg)	2,365.9	1,627.5	2,225.4	1,734.8	1,761.2	1,159.7	1,199.8	597.8
Iron (mg)	14.0 (d)	12.0	12.3	11.7	9.2	8.2	5.4 (a)	2.8
Calcium (mg)	686.3	467.3	690.1	435.9	597.0	413.0	419.2	232.3
Phosphorus (mg)	1,125.2 (d)	594.6	1,067.0 (c,d)	515.9	903.6 (b)	421.1	628.6 (1,2)	329.1
Thiamin (mg)	0.9 (c,d)	0.3	0.8 (c)	0.3	0.6 (a,b)	0.3	0.6 (a)	0.3
Riboflavin (mg)	0.9	0.3	0.9	0.7	0.8	0.4	0.6	0.4
Niacin (mg)	10.3	5.0	9.8	6.1	8.3	4.8	6.9	4.5
Vitamin A (mg)	305.6	200.4	543.6	2,754.3	312.7	309.1	227.7	159.8
Vitamin C (mg)	55.9	44.9	51.5	49.8	43.7	34.7	71.5	54.6
Cholesterol (mg)	216.6 (d)	171.9	186.8	157.5	179.4	153.2	88.2 (a)	50.6

confirm other studies showing that overweight persons report a lower energy intake than their lean counterparts (Miller et al., 1990)⁴⁴. A possible explanation may be related to lower metabolism in the obese subjects or to the possible under-reporting of energy intake. Several authors have described the association between total energy intake and overweight (Rocandio et al., 2001;⁴⁵ Maffei et al., 1996;⁴⁶ Gazzaniga et al., 1993)⁴⁷. Rocandio et al. (2001)⁴⁵ showed that overweight children consume less energy (kJ day⁻¹) than non-overweight children, and suggested that the positive energy balance causing overweight is due to low energy output.

The 24-hour dietary recall used in the present study is a common assessment method to obtain dietary and nutrient intake information; it has been used in several national surveys, such as the USDA Continuing Survey of Food Intake of Individuals and NHANES (Briefel, 1994)³⁸. Nevertheless, the accuracy of estimates of energy and nutrient intake based on 24-hour dietary recall interviews depends on the reliability of the complete recall of foods and beverages consumed, correct estimations of portion sizes and accurate recall of the types of food, ingredients or other relevant characteristics (Bingham 1991)⁴⁸.

Table VII
Relationship between weight status hours of extracurricular physical activity and TV/PC viewing

	<i>underweight</i>			<i>normal weight</i>			<i>overweight</i>			<i>obese</i>		
	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>	<i>N</i>	<i>x</i>	<i>S.D.</i>
<i>males</i>												
Extracurricular physical activity	10	2.7	1.4	221	2.9	1.4	77	3.0	1.4	17	3.9	1.5
TV/PC viewing	8	2.7	1.1	195	4.1	2.4	66	3.8	2.1	14	3.3	0.8
<i>females</i>												
Extracurricular physical activity	20	2.2	1.3	194	2.6	1.3	53	2.6	1.4	10	2.6	1.4
TV/PC viewing	18	2.8	1.8	149	3.0	1.8	39	3.2	2.6	7	2.1	1.8

Some authors (Poppitt et al., 1998;⁴⁹ Johnson et al., 1998;⁵⁰ Johansson et al., 1998;⁵¹ De Vries et al., 1994;⁵² Jonnalagadda et al., 2000)⁵³ indicate a 10-20% error of under- or over-estimation of energy intake, influenced by the gender, weight status, age and socio-economic status of the individual. It has been observed that overweight individuals typically under-report their intake and underweight individuals over-report their intake (Poppitt et al., 1998;⁴⁹ Johansson et al., 1998;⁵¹ Johnson et al., 1998;⁵⁰ Jonnalagadda and Diwan, 2002)⁴⁰. Dietary under-reporting has been shown to be particularly prevalent in obese subjects (Johansson et al., 1998;⁵¹ Macdiarmid and Blundell, 1997;⁵⁴ Ortega et al., 1995)⁵⁵. Ortega et al. (1995)⁵⁵ recorded 9.1% of under-reporting for overweight adolescents, whereas Bandini et al. (1990)⁵⁶ found 30% of under-reporting in overweight adolescents. The discrepancy between the weight

status of the considered subjects and their energy intake could be related to this factor.

In agreement with Ortega et al. (1995)⁵⁵, our survey shows differences in dietary composition among groups. The overweight and obese adolescents consume less carbohydrates than their normal weight and underweight counterparts. The differences between the means, when expressed as percentage of energy intake, are statistically significant only for males, but overweight adolescents have a significantly lower carbohydrate intake when expressed in total grams. Our results are consistent with those of Hassapidou et al. (2006)⁵⁷ and Gazzaniga and Burns (1993)⁴⁷ on U.S. preadolescents, those of Ortega et al. (1995)⁵⁵ on Spanish adolescents, and those of Villa et al. (2007)⁵⁸ on Estonian children. They found that overweight subjects consumed less energy as carbohydrates, and there was also an inverse relationship between total

Table VIII
Frequency, prevalence and crude odds ratios for obesity by TV/PC viewing and physical activity

<i>Characteristic</i>	<i>Frequency (obese/normal weight)</i>	<i>Prevalence (%)</i>	<i>OR</i>
<i>males</i>			
TV/PC viewing			
> 4 h/d	6/37	16.2	6.3
3-4 h/d	8/84	9.5	3.4
≤ 2	3/100	3.0	1.0
Extracurricular physical activity			
> 4 h/d	1/71	1.4	0.3
3-4 h/d	10/64	15.6	3.1
≤ 2	3/60	5.0	1.0
<i>females</i>			
TV/PC viewing			
> 4 h/d	1/18	5.6	1.3
3-4 h/d	5/86	5.8	1.3
≤ 2	4/90	4.4	1.0
Extracurricular physical activity			
> 4 h/d	1/19	5.3	0.6
3-4 h/d	0/65	0.0	0.0
≤ 2	6/65	9.2	1.0

BMI and energy intake as carbohydrates. Moreover, they showed that lean boys consumed significantly more fibre than overweight boys. This tendency was also observed in our study, with significant differences between the extreme weight categories. In spite of the tendency to a decrease with increasing BMI categories, no significant difference was found between fat and protein intakes in males, while proteins showed a significant decreasing trend in females. When expressed as percentage of energy intake, the fat and protein intake of males increases from the underweight to obese groups (significant between the extreme BMI subjects). In females, the percentage of energy from fat shows an increasing trend, while the energy from proteins is about the same in all the weight status categories.

According to some authors, the macronutrient composition of children's diets, with higher fat and lower carbohydrate intakes, may play a role in adiposity, independently of the influence of total energy intake, gender, physical fitness and parental BMI (Rocandio et al., 2001;⁴⁵ Tucker et al., 1997;⁵⁹ Maffeis et al., 1996;⁴⁶ Gazzaniga and Burns, 1993)⁴⁷. Similar results have come from animal studies: particularly high dietary fat consumption causes obesity, even without excessive energy intake (Oscari et al., 1987;⁶⁰ Jen, 1988)⁶¹.

A significant proportion of our adolescents did not meet the recommended intakes for micronutrients, as previously reported. In females, the values decrease with increasing BMI. Differences between underweight and obese subjects are significant for sodium, iron, phosphorus and thiamine, while the minerals tend to increase in males.

Lack of physical activity and a sedentary lifestyle are thought to have a role at least as important as diet in the aetiology of obesity. We found no significant differences in the physical activity of subjects with different weight status, even if the odds of obesity are reduced in adolescents in the third tertile of physical activity. It should be pointed out, however, that physical activity was not measured directly, but calculated according to answers given by the adolescents. The possibility that the overweight and obese subjects overestimated the time they spent in sports must be considered. The male adolescents in the present study show an increased number of hours spent in TV/PC viewing with increasing BMI categories; the differences are significant between the obese subjects and their peers of the other weight categories. This is confirmed by the increase in ORs of obesity with increasing TV/PC viewing.

The results of the present study indicate an unbalanced diet in the sample of Italian adolescents, which could damage their health and quality of life. To prevent obesity and to avoid the disorders associated with this condition, it appears necessary not only to regulate energy intake but also to control the composition of the diet.

References

- Allison DB, Fontane KR, Manson JE, Stevens J, Vanitallie TB. Annual death attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282: 1530-8.
- Bundred P, Kitchiner D, Buchan I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *BMJ* 2001; 322: 1-4.
- Graf C, Koch B, Kretschmann-Kandel E, Falkowski G, Christ H, Coburger S, Lehmacher W, Bjarnason-Wehrens B, Platen O, Tokarsku W, Predel HG, Dordel S. Correlation between BMI, leisure habits and motor abilities in childhood (CHILT-Project). *International Journal of obesity* 2004; 28 (1): 22-6.
- Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005; 116: 125-44.
- Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357: 2329-37.
- McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, McGill HC Jr, Raitakari OT. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (7): 1124-9.
- Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, Berenson GS. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 749-56.
- Juonala M, Viikari JS, Rönkämaa T, Marniemi J, Jula A, Loo BM, Raitakari OT. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1012-17.
- McGill HC Jr, McMahan A, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008; 117: 1216-27.
- Viikari J, Niinikoski H, Raitakari OT, Simell O. The initiatives and outcomes for cardiovascular risks that can be achieved through paediatric counselling. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20 (1): 17-23.
- Cornette R. The emotional impact of obesity on children. *Worldviews Evid Based Nurs* 2008; 5 (3): 136-41.
- Fonseca H, Matos MG, Guerra A, Pedro JG. Are overweight and obese adolescents different from their peers? *Int J Pediatr Obes* 2008; 2: 1-9.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa heart study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-82.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema DJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl J Med* 1992; 327: 1350-5.
- Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: The Muscatine Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 195-206.
- Johnson AL, Cornoni JC, Cassel JC, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG. Influence of race, sex and weight on blood pressure behavior in young adults. *Am J Cardiol* 1975; 35: 523-30.
- Morrison JA, Laskerzewski PM, Rauh JL. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during adolescence: The Princeton Maturation Study. *Metabolism* 1979; 28: 641-9.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New Engl J Med* 2002; 346: 802-10.

19. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128: 608-15.
20. Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ. Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance, and hyperandrogenemia: Pediatric perspective and natural history. *J Pediatr* 1985; 107: 893-7.
21. Abraham S, Nordsieck M. Relationship of child weight status to morbidity in adults. *Public Health Rep* 1970; 86: 273-84.
22. Abraham S, Nordsieck M. Relationship of excess weight in children and adults. *Public Health Rep* 1960; 75: 263-73.
23. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 653-8.
24. Tsiros MD, Sinn N, Coates AM, Howe PR, Buckley JD. Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur J Pediatr* 2007; 167: 9-16.
25. Charney M, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity: do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6-9.
26. Stark D, Atkins E, Wolff DH, Douglas JW. Longitudinal study of obesity in the National Survey of Health and Development. *BMJ* 1981; 283: 13-7.
27. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (Supl.): 145S-8S.
28. Guillaume M, Lapidus L, Bjorntorp P, Lambert A. Physical activity, obesity, and cardiovascular risk factors in children. The Belgian Luxembourg Child Study II. *Obes Res* 1997; 5: 549-56.
29. Mitchell B, Kammerer C, Reinhart L, Stern M. NIDDM in Mexican-American families. Heterogeneity by age of onset. *Diabetes Care* 1994; 17: 567-73.
30. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television Watching, Energy Intake, and Obesity in US Children: Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 360-5.
31. Robinson TN. Reducing Children's Television Viewing to Prevent Obesity: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1561-7.
32. Stettler N, Signer TM, Suter PM. Electronic Games and Environmental Factors Associated with Childhood Obesity in Switzerland. *Obes Res* 2004; 12: 896-903.
33. Te Velde SJ, De Bourdeaudhuij I, Thorsdottir I, Rasmussen M, Hagströmer M, Klepp K-I, Brug J. Patterns in sedentary and exercise behaviors and associations with overweight in 9-14-year-old boys and girls - a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007; 7: 16-24.
34. Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, Cameron N, Murdey I: Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1238-46.
35. Biddle SJ, Gorely T, Marshall SJ, Murdey I, Cameron N. Physical activity and sedentary behaviours in youth: issues and controversies. *J R Soc Health* 2004; 124: 29-33.
36. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
37. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335 (7612): 194-201.
38. Briefel RR. Assessment of the US diet in national nutrition surveys: National collaborative efforts and NHANES. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 164S-167S.
39. Kubena KS. Accuracy in dietary assessment: On the road to good science. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 775-6.
40. Jonnalagadda SS, Diwan S. Nutrient Intake of First Generation Gujarati Asian Indian Immigrants in the U.S. *J Am Coll Nutr* 2002; 21 (5): 372-80.
41. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (7): 581-93.
42. LARN (Livelli di Assunzione Raccomandata in energia e nutrienti). SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana). Istituto Nazionale della Nutrizione, Rome, 1998.
43. Argnani L, Toselli S, Gualdi-Russo E. Body image and growth in Italy. *Collegium Anthropologicum* 2008; 32 (2): 413-8.
44. Miller WC, Lindeman AK, Wallace J, Niederpreum M. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 426-30.
45. Rocandio AM, Ansotegui L, Arroyo M. Comparison of dietary intake among overweight and non-overweight schoolchildren. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2001; 25 (11): 1651-5.
46. Maffei C, Pinelli L, Scutz Y. Fat intake and adiposity in 8 to 11-year-old obese children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1996; 20 (2): 170-4.
47. Gazzaniga JM, Burns TL. Relationship between diet composition and body fatness with adjustment for resting energy expenditure and physical activity in preadolescent children. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 21-8.
48. Bingham SA. Limitations of the various methods for collecting dietary intake data. *Ann Nutr Metab* 1991; 35: 117-27.
49. Poppitt SD, Swann D, Black AE, Prentice AM. Assessment of selective under-reporting of food intake by both obese and nonobese females in a metabolic facility. *Int J Obes* 1998; 22: 303-11.
50. Johnson RK, Soutanakis RP, Matthews DE. Literacy and body fatness are associated with underreporting of energy intake in US low-income women using the multiple-pass 24-hour recall: a doubly labeled water study. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 1136-40.
51. Johansson L, Solvoll K, Bjorneboe CEA, Drevon CA: Under and over-reporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 266-74.
52. De Vries JHM, Zock PL, Mensink RP, Katan MB. Underestimation of energy intake by 3-day records compared with energy intake to maintain body weight in 269 non-obese adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 855-60.
53. Jonnalagadda SS, Mithcell DC, Smiciklas-Wright H, Meaker KB, Van Heel N, Karmally W, Ershow AG, Kris-Etherton PM. Accuracy of energy intake data estimated by a multiple-pass, 24-hour dietary recall technique. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 303-8.
54. Macdiarmid JJ, Blundell JE. Dietary under-reporting: what people say about recording their food intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 199-200.
55. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, Lopez-Sobaler AM, Redondo R, Gonzales-Fernandez M. Relationship between diet composition and body mass index in a group of Spanish adolescents. *Br J Nutr* 1995; 74: 765-73.
56. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH. Validity of reported energy intake in obese and non-obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 421-5.
57. Hassapidou M, Fotiadou E, Maglala E, Papadopoulou SK. Energy Intake, Diet Composition, Energy Expenditure, and Body Fatness of Adolescents in Northern Greece. *Obesity* 2006; 14: 855-62.
58. Villa I, Yngve A, Poortvliet E, Grijbovski A, Liiv K, Sjostrom M., Harro M. Dietary intake among under-, normal- and overweight 9- and 15-year-old Estonian and Swedish schoolchildren. *Public Health Nutrition* 2000; 10 (3): 311-22.
59. Tucker LA, Seljaas GT, Hager RL. Body fat percentage of children varies according to their diet composition. *Journal of the American Dietetic Association* 1997; 97 (9): 981-6.
60. Oscai LB, Miller WC, Arnall DA. Effects on dietary sugar and dietary fat on food intake and body fat content in rats. *Growth* 1987; 51 (1): 64-73.
61. Jen KL. Effects of dietary composition on food intake and carcass composition in rats. *Physiology & Behavior* 1988; 42 (6): 551-6.

Original

Chronic liver disease and cirrhosis mortality and social deprivation: a spatial analysis in small areas of Madrid region

J. Segura del Pozo¹, A. Gandarillas¹, F. Domínguez Berjón¹, M.^a J. Soto¹, L. López¹, I. Marta¹, I. Abad¹, B. Zorrilla¹ and I. Duque²

¹Directorate-General for Public Health. Madrid Regional Health Authority. Spain. ²Subdirectorate-General for Population & Immigration Statistics (National Statistics Institute). Spain.

Abstract

Objectives: To study census-tract distribution of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the Madrid Region and its association with socio-economic deprivation.

Methods: Cross-sectional, ecological (3906 census-tract) study, using mortality data for 1996-2003 and a deprivation index drawn up on the basis of 2001 census data. Standardised mortality ratios were calculated taking Spanish rates for 2001 as reference. Smoothed census-tract relative risks were computed using the Besag-York-Mollie model. Relative risks (RRs) of dying and their 95% credibility intervals (95% CIs) were calculated according to quartiles of the deprivation index (with the fourth quartile -Q- of the indicator being the most unfavourable situation). Maps were plotted depicting the distribution of the posterior probability of RR > 1.

Results: Census tracts with a high risk of mortality were detected, mostly located in the centre and on the eastern, south-eastern and south-western fringes of the city of Madrid. Mortality increased with deprivation. RRs of mortality according to quartiles of the deprivation index were: Q2 = 1.5 (CI: 1.3-1.6), Q3 = 1.9 (CI: 1.7-2.2) and Q4 = 2.5 (CI: 2.2-2.8) for men; and Q2 = 1.3 (CI: 1.1-1.5), Q3 = 1.5 (CI: 1.3-1.7) and Q4 = 1.6 (CI: 1.3-1.8) for women.

Conclusions: This small-area study enabled census tracts with excess mortality eligible for a special public health intervention to be identified, and their association with socio-economic deprivation to be confirmed.

(Nutr Hosp. 2010;25:597-605)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4649

Key words: Liver cirrhosis. Mortality. Social deprivation. Inequalities. Small-area studies.

Correspondence: Javier Segura del Pozo.
Instituto de Salud Pública de Madrid. Ayuntamiento de Madrid.
C/ Juan Esplandiú, 13, 1.ª planta.
28009 Madrid. Spain.
E-mail: segurapfj@munimadrid.es

Recibido: 25-X-2009.

Revisado: 4-XI-2009.

Aceptado: 6-I-2010.

MORTALIDAD POR CIRROSIS Y OTRAS HEPATOPATÍAS CRÓNICAS Y PRIVACIÓN SOCIAL: UN ANÁLISIS ESPACIAL POR ÁREAS PEQUEÑAS DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Resumen

Objetivos: Estudiar la distribución por secciones censales de la mortalidad por cirrosis y hepatopatías crónicas de la Comunidad de Madrid y su asociación con la privación socioeconómica.

Métodos: Estudio transversal y ecológico (3.906 secciones censales) utilizando los datos del registro de mortalidad de 1996-2003 y un índice de privación construido a partir de los datos del Censo de 2001. Se calcularon razones de mortalidad estandarizadas tomando como referencia las tasas de España del 2001. Los riesgos relativos suavizados de las secciones censales se calcularon siguiendo el modelo Besag-York-Molife. Se han estimado los riesgos relativos (RR) de morir, y su intervalo de credibilidad al 95% (ICI), según los cuartiles del índice de privación (siendo el cuarto cuartil -Q4- del indicador la situación más desfavorable). Se realizaron mapas representando la distribución de la probabilidad posterior de RR > 1.

Resultados: Se han detectado secciones censales con alto riesgo de mortalidad localizadas en su mayoría en el centro y la periferia este, sureste y suroeste de la ciudad de Madrid. La mortalidad se incrementa con la privación social: El RR de mortalidad según cuartiles del índice de privación fue: Q2 = 1,5 (CI: 1,3-1,6); Q3 = 1,9 (CI: 1,7-2,2); Q4 = 2,5 (CI: 2,2-2,8), para los hombres; y Q2 = 1,3 (CI: 1,1-1,5); Q3 = 1,5 (CI: 1,3-1,7); Q4 = 1,6 (CI: 1,3-1,8), para las mujeres.

Conclusiones: El estudio de áreas pequeñas ha permitido identificar secciones censales con sobremortalidad subsidiarias de una intervención especial de salud pública, así como confirmar su asociación con la privación socioeconómica.

(Nutr Hosp. 2010;25:597-605)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4649

Palabras clave: Cirrosis y hepatopatías crónicas. Mortalidad. Privación social. Desigualdades sociales en salud. Comunidad de Madrid. Análisis por áreas pequeñas.

Background/objectives

In terms of inequalities in mortality among social classes, mortality due to gastrointestinal diseases (including hepatic cirrhosis) is more relevant in southern than in northern European countries. In Spain, mortality data for the period 1980-1982 indicated that 15.2% of the overall difference in mortality between manual and non-manual workers (males aged 45 to 59 years) was due to gastrointestinal diseases.¹ Some authors have attempted to attribute these differences to higher excessive alcohol consumption in southern European countries.² At the same time, there has been a downward trend in hepatic cirrhosis mortality in southern and western European countries since the end of the 1970s, in tandem with a progressive reduction in alcohol consumption that started as far back as the early 1970s.³

The use of spatial epidemiology has, not only enabled small areas with high mortality to be identified, but has also made it possible for the possible determinants of such mortality, including socio-economic status, to be explored. In Europe, few small-area studies have addressed mortality due to causes that include cirrhosis,⁴ though there have been some interesting precedents in Spain.^{5,6,7} The recent availability of geocoded mortality registry entries, and the advances made in Geographic Identification Systems and Bayesian statistical techniques have enabled new ecological mortality studies to be undertaken in Spain (the MEDEA project) targeting smaller areas (such as census tracts), of which this study, centred on the Madrid Region (*Comunidad de Madrid*), is an example.

As in the rest of Spain,^{8,9} recent decades have witnessed a sharp decline in cirrhosis and other chronic liver disease mortality in the Madrid Region, especially among men. Age-adjusted rates fell from 47.2 (per 100,000 population) in 1976 to 15.6 in 2003 among men and from 16.2 to 6.1 among women. Nevertheless, this disease group continues to be an important cause of mortality. In 2003, digestive diseases were the fourth leading cause of death (5.5% of deaths), with cirrhosis and other chronic liver diseases accounting for more than one quarter of such deaths: 70% of cases occurred in males and specific rates increased with age.¹⁰

Accordingly, this study sought to: describe hepatic cirrhosis mortality in small areas of the Madrid Region; identify areas of elevated mortality with respect to a public health intervention; and investigate the association between such mortality and factors of socio-economic deprivation.

Methods

Design and data

The Madrid Region is a politically autonomous territory situated in the centre of Spain, shown by the 2001 census as having a total of 5,423,384 inhabitants distrib-

uted over 179 towns. The Region has an essentially urban nature, with 54.2% of the population living in the city of Madrid (2,938,723 inhabitants) and 40.0% in the surrounding Greater Madrid metropolitan area. This was a cross-sectional ecological study, in which the units of analysis were the 3906 census tracts in the Madrid Region (2001 census). A census tract is a territorial unit, which is established on the basis of operational criteria for the purposes of statistical field work, and is fundamentally defined by population volume criteria and delimited by territorial features, both geographical and urbanistic. Its small size (median population of around 1000) favours the homogeneity of its constituent households.

Individual mortality data for the period 1996-2003 were supplied by the Madrid Regional Statistics Institute (*Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid*). Based on the deceased's domicile, mortality data were subjected to a postal-address geocoding process and then assigned to the pertinent 2001 census tract. Geocoding proved accurate in 95.6%, roughly approximate in 2.7%, and estimated in 1.7% of entries. Deaths in group settings (old age homes, prisons, and psychiatric and geriatric hospitals) were eliminated from the analysis.

The causes of death analysed basically corresponded to the group denominated, "Chronic liver disease and cirrhosis", as per codes 571 and 573.9 of the International Classification of Diseases 9th revision (ICD-9) and, from 1999 onwards, as per codes K70, K73, K74, K760-K762 and K769 of the ICD-10. Census-tract populations, broken down by age group (19 groups) and sex, were drawn from the 2001 census, the year approximately corresponding to the midpoint of the study period. Person-years for the period were estimated by multiplying the above populations by 8.

We used the deprivation index defined in the MEDEA Project¹¹ and drawn up on the basis of family-dwelling data in the 2001 population and household census. This index was calculated by principal components analysis, and its components parts were unemployment, temporary workers, manual workers, and low educational level for both the overall population (ages ≥ 16 years), and the adolescent and young adult population (ages 16-29 years). Quartiles of the indicator for the Madrid Region were calculated (with the fourth quartile being the most unfavourable situation).

Analysis

Standardised mortality ratios (SMRs) were calculated as the ratio between observed and expected deaths. Expected cases were computed, taking Spanish hepatic cirrhosis and other liver disease mortality rates for 2001, broken down by age group and sex, as reference.

Smoothed census-tract relative risks (RRs) were calculated using the autoregressive conditional model developed by Besag, York and Mollie.¹² This is a Poisson spatial model with observed cases as the dependent variable, expected cases as offset, and two random

effects terms that take the following into account: a) effects which vary in a structured manner in space (census-tract contiguity); and, b) a component that models the effects which vary among census tracts in an unstructured manner (census-tract heterogeneity).

The model took the following form:

$$O_i \sim Po(E_i \cdot \hat{\tau}_i)$$

$$\log(\hat{\tau}_i) = \gamma + \sum_j \beta_j x_{ij} + h_i + b_i$$

where: $\hat{\tau}_i$ is the relative risk in area i ; O_i is the number of deaths in area i ; E_i are the expected cases; γ is the intercept; β_j is the coefficient representing the effect ($\log(RR)$) of the explanatory variable J ; x_{ij} refers to the value of the explanatory variable J in the area i ; h_i is the census-tract heterogeneity term; and b_i is the spatial term. Initially the model included no explanatory variable, and subsequently the deprivation index was included.

The alpha parameter was excluded in the estimation of RR_i ($RR_i < -\exp(b_i + h_i)$), so that the risk for each

section was compared to the mean level of risk for the Madrid Region as a whole.

The models were fitted using Bayesian Markov chain Monte Carlo simulation methods. Posterior distributions of RR were obtained using WinBugs 1.1.4,¹³ invoked from R. To this end, three Markov chains were performed, using 300000 iterations, with 10% being discarded as “burn-in” and 1 out of every 90 simulations being retained. The Brooks-Gelman-Rubin Statistic (R -hat) was used to analyse the convergence of the chains, and the effective sample size of the chains (n_{eff}) to control for autocorrelation. Convergence criteria were: R -hat of under 1.1; and n_{eff} of over 100.¹⁴

Census tracts with high mortality risk were defined as those having a difference between the number of observed and expected cases equal to or greater than 3, an RR of over 1.25 and a posterior probability of having a relative risk greater than 1 of over 0.9.

To depict smoothed RR s and the distribution of the posterior probability (pp) that $RR > 1$, we used the R

Table I
Chronic liver disease and cirrhosis mortality, according to ICD codes: Madrid Region, 1996-2003

ICD-9 (1996-1998)		ICD-10 (1999-2003)		Total 1996-2003 (ICD-9 + ICD-10)					
ICD-9 Code	Cause of death	ICD-10 Code	Cause of death	Women		Men		Both genders	
				No. deaths	% Total	No. deaths	% Total	No. deaths	% Total
5710-5713	Alcoholic liver disease¹	K700-K704, K709	Alcoholic liver disease	106	5.8	416	12.1	522	9.9
5711	Acute alcoholic hepatitis	K701	Alcoholic hepatitis	18	1.0	34	1.0		
5712	Alcoholic cirrhosis of liver	K703	Alcoholic cirrhosis of liver	45	2.5	211	6.2		
		K704	Alcoholic hepatic failure ²	1	0.1	1	0.0		
5713	Alcoholic liver damage, unspecified	K709	Alcoholic liver disease, unspecified	42	2.3	170	5.0		
5714	Chronic hepatitis	K730-K732; K738-K739	Chronic hepatitis, not elsewhere classified	16	0.9	12	0.4	28	0.5
5715	Cirrhosis of liver without mention of alcohol	K746	Other and unspecified cirrhosis of liver	1081	59.1	2027	59.2	3108	59.2
5716	Biliary cirrhosis	K743-745	Biliary cirrhosis	57	3.1	20	0.6	77	1.5
5716	Biliary cirrhosis	K743	Primary biliary cirrhosis	37	2.0	12	0.4		
		K745	Biliary cirrhosis, unspecified	20	1.1	8	0.2		
5718-5719; 5739	Unspecified chronic liver disease without mention of alcohol + unspecified disorder of liver	K-721; K-760-K762; K769;	Liver disease, unspecified	568	31.1	950	27.7	1518	28.9
5718	Other chronic non-alcoholic liver disease			1	0.1	1	0.0		
5719	Unspecified chronic liver disease without mention of alcohol			330	18.1	330	9.6		
5739	Unspecified disorder of liver	K769	Liver disease, unspecified	353	19.3	619	18.1		
TOTAL				1828	100.0	3425	100.0	5253	100

¹ Includes Alcoholic fatty liver, Acute alcoholic hepatitis, Alcoholic cirrhosis of liver, Alcoholic liver damage, unspecified

² Corresponded to ICD-9 Code 5728 (other sequelae of chronic liver disease). No cases in 1996-1998.

maptools library, along with the Madrid Region census-tract cartography for 2001 obtained from the Regional Statistics Institute.

Results

From 1996 to 2003 there were 5253 deaths due to "cirrhosis and other chronic liver diseases" in the Madrid Region, 3425 in men (65.2%) and 1828 in women (34.8%). This amounts to an annual mean crude mortality rate of 16.5 deaths per 100,000 men and 8.2 deaths per 100,000 women. Table I shows the distribution of deaths by cause, as defined by ICD code: 59.2% of deaths (in men and women alike) were due to hepatic cirrhosis with no aetiological specification; only in approximately 10% of cases was an association with alcoholism specified. While the proportion of alcoholic hepatopathy among men was double that among women (12.1% vs. 5.8%), the opposite was seen in biliary cirrhosis (0.6% in men vs. 3.1% in women). No significant sex-related differences were

observed for the remaining causes. The proportional distribution of specific causes between the two study periods, corresponding to the two ICD revisions used (ICD-9, 1996-1998; ICD-10, 1999-2003), taking into account the equivalence between the respective codes, displayed no significant differences, except in the case of alcoholic hepatopathies, which rose from 8.2% (184/2248) in 1996-1998 to 11.2% (338/3005) in 1999-2003.

Whereas the risk of dying among men was lower than that for Spain as a whole (with SMRs of 0.87 in the Madrid Region and 0.96 in the city of Madrid), there was excess mortality among women, particularly in the city of Madrid (with SMRs of 1.02 in the Madrid Region and 1.19 in the city of Madrid) (table II). Small-area analysis enabled census tracts with a high risk of mortality to be detected (table III), all of which (except for two in the case of men) were located in the city of Madrid. Although these census tracts were few in number (accounting for less than 1% of the total), attention should nevertheless be drawn to the cluster of tracts with excess risk of mortality in the centre and on the

Table II
Summaries of population, deprivation index and chronic liver disease and cirrhosis mortality in 3906 census tracts of the Madrid Region and in 2358 census tracts of the City of Madrid: 2001 census and mortality, 1996-2003

<i>Madrid Region</i>								
	<i>Total</i>	<i>Mean</i>	<i>Standard deviation</i>	<i>Median</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>P5-P95</i>	<i>No. (%) with 0 counts</i>
Total population	5423384	1388.5	538.9	1288.5	27	4798	728.0-2429.3	-
Male population	2609746	668.1	276.6	608.5	16	2353	333.0-1210.0	-
Female population	2813638	720.3	266.2	675	11	2445	385.0-1229.0	-
Deprivation index	-	0	1	0.05	-2.09	4.08	-1.62-1.60	-
Chronic liver disease and cirrhosis mortality								
Men								
Observed	3425	0.9	1.0	1.0	0	7	0-3	1768 (45.3)
Expected	3985.5	1.0	0.3	1.0	0	2.4	0.6-1.6	0(0)
SMR	0.86	0.87	1.03	0.00	0.00	9.09	0.00-2.89	1768 (45.3)
Women								
Observed	1828	0.47	0.7	0	0	5	0-2	2531 (64.8)
Expected	1703.1	0.43	0.2	0.4	0	1.1	0.2-0.7	0(0)
SMR	1.07	1.02	1.66	0.00	0.00	14.24	0.00-4.37	2531 (64.8)
<i>Madrid City alone</i>								
Population	2938723	1246.3	415.3	1170.0	526	3322	725.0-1995.5	-
Male population	1372933	582.2	207.4	543.0	208	1675	330.0-973.2	-
Female population	1565790	664.03	212.196	631.00	280	1647	388.0-1063.1	-
Deprivation index	-	-0.1	1	-0.2	-2.09	4.08	-1.61-1.66	-
Chronic liver disease and cirrhosis mortality								
Men								
Observed	2318	1.0	1.1	1.00	0	7	0-3.0	958 (40.6)
Expected	2420.8	1.0	0.3	1.0	0.2	2.1	0.6-1.5	0(0)
SMR	0.96	0.97	1.09	0.84	0.00	0.91	0.00-3.08	958 (40.6)
Women								
Observed	1411	0.6	0.8	0	0	5	0-2	1346 (57.1)
Expected	1168.6	0.5	0.2	0.5	0	1.1	0.3-1.1	0(0)
SMR	1.20	1.19	1.67	0.00	0.00	14.24	0.00-4.49	1346 (57.1)

Table III
Census tracts with highest risk of chronic liver disease and cirrhosis mortality (with a difference between the number of observed and expected cases equal to or greater than 3, an RR of over 1.25, and a posterior probability of over 0.9): Madrid Region, 1996-2003

	<i>N census tracts</i>	<i>% census tracts in Madrid Region</i>	<i>Median RR</i>	<i>Median SMR</i>	<i>Median Obs</i>	<i>Median Esp</i>	<i>Median Deprivation index</i>	<i>Population in selected census tracts (by gender)</i>
<i>Men</i>								
Highest risk	27*	0.69	1.9	4.3	5	0.97	0.79	16,716
<i>Women</i>								
Highest risk	11**	0.28	1.6	7.2	4	0.55	0.22	7,098

*25 in Madrid city ; **All in Madrid city.

eastern, south-eastern and south-western fringes of the city (fig. 1).

The map depicting the distribution of the composite material-deprivation indicator is shown in figure 2 and the summaries of deprivation index components

in table IV. Within the city of Madrid, the most depressed areas were concentrated on the eastern, south-eastern and south-western fringes; outside the city limits, these were concentrated in census tracts lying to the south and east of the metropolitan ring

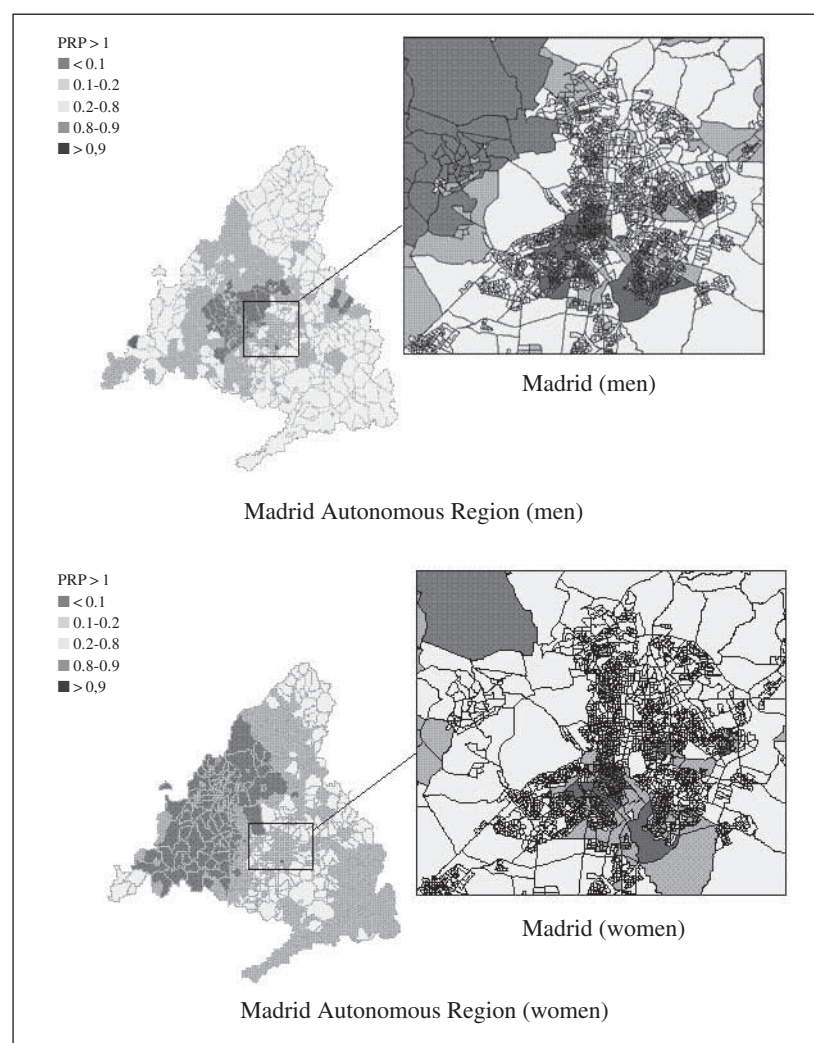


Fig. 1.—Cirrhosis and other chronic liver disease mortality (PRP > 1) by census tract in MEN and WOMEN: Madrid Autonomous Region, 1996-2003.

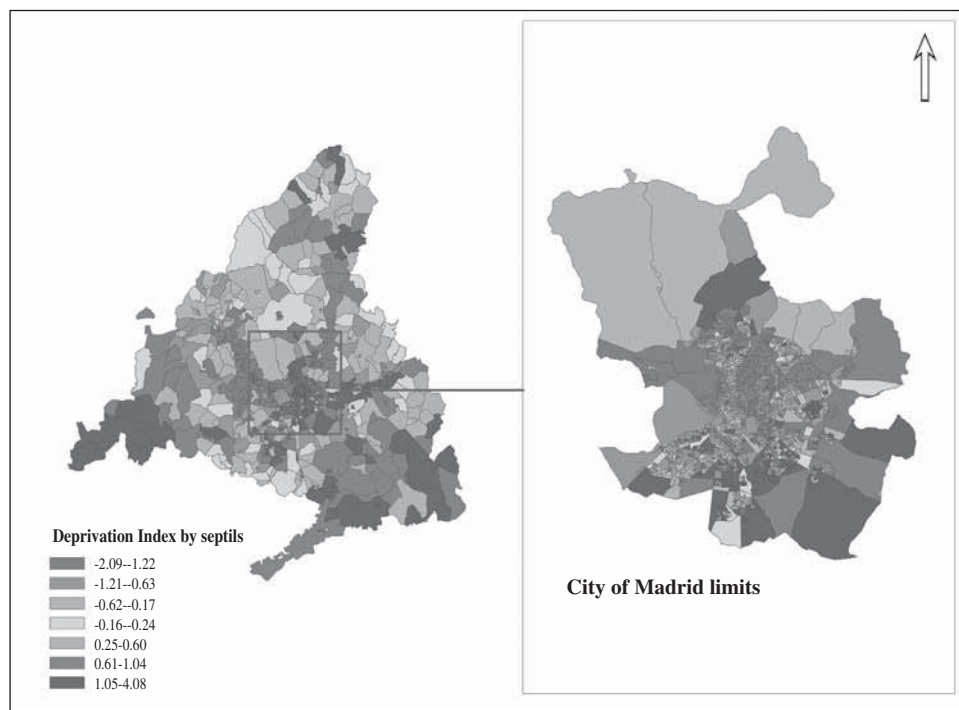


Fig. 2.—Indicator of material deprivation by census tract: Madrid Autonomous Region and Madrid City, 2001.

and in rural towns situated at the three vertices of the triangle formed by the region's boundaries. The most prosperous areas lay in the northern half of the city of Madrid and in outlying towns in the north and north-east of the region. On analysing the association between census-tract mortality and socio-economic status, measured according to the deprivation index, mortality risk was observed to increase with the level of deprivation (measured in quartiles of the index), especially in men. The RRs of mortality (and their credibility intervals, CI) by quartile (taking Q1, least deprivation, as the reference category) were: Q2 = 1.5 (1.3-1.6), Q3 = 1.9 (1.7-2.2) and Q4 = 2.5 (2.2-2.8) for men; and Q2 = 1.3 (1.1-1.5), Q3 = 1.5 (1.3-1.7) and Q4 = 1.6 (1.3-1.8) for women.

Discussion

In the Madrid Region, cirrhosis mortality does not register a uniform distribution by small area: instead, there is a mortality gradient in accordance with the level of socio-economic deprivation. As described in other studies,^{5,7} this relationship is clearer in men than in women. Hepatic cirrhosis and other chronic liver disease mortality is closely associated with social inequalities in health, particularly in men. Excess mortality has been previously associated with unemployment, manual occupations, low educational level, low income, and membership of the socially most disadvantaged ethnic groups.^{15,16,17} A number of ecological small-area studies in the city of Barcelona have encountered significant associations between hepatic cirrhosis and other liver

disease mortality, and socio-economic indicators, such as unemployment⁵, or extreme poverty and/or social unrest (in the case of men).⁶ In a nationwide study, which used "town" as the unit of analysis, a strong association between cirrhosis mortality and two deprivation indices was reported in men.⁷

Socio-economic factors may exert their effect on cirrhosis mortality, not only via mechanisms such as excessive alcohol consumption^{18,19} and hepatotropic virus infection,^{20,21} but also through differences in access to health services (including hepatitis B vaccination, treatment of alcoholism, cirrhosis and its complications, as well as criteria used for liver transplants),²² which may delay disease onset or increase the probability of survival. With regard to other causes of cirrhosis, a substantial number of which (half of all non-alcoholic cirrhotoses according to some sources)²³ are assumed to be the result of autoimmune processes, e.g., chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis, consideration must be given to the possible influence of weak social ties²⁴ and psycho-social distress and stressors²⁵ on immune function.

A recent study on inequalities in alcohol-related mortality according to educational level in 16 European populations,²⁶ including that of the Madrid Region, concluded that the socio-economic inequalities in alcohol-related mortality (including mortality due to cirrhosis and other chronic liver diseases) in these populations were great and, in general, greater than those in overall mortality. The differences were more pronounced in males. In the Madrid Region, the Relative Index of Inequality (RII) between the two extremes of the educational hierarchy was higher and

Table IV
Summaries of deprivation index components (*) in Madrid Region census tracts (n = 3.906). 2001 Census

	Minim	Maxim	Range	P5	Median	P95	Mean	SD
<i>Unemployment (%)</i>								
Total	0.00	33.21	33.21	7.93	12.17	18.40	12.53	3.6
Men	0.00	34.35	34.35	5.07	9.62	16.51	10.10	3.61
Women	0.00	40.00	40.00	9.34	15.44	24.45	15.92	4.64
<i>Manual workers (%)</i>								
Total	8.95	93.85	84.90	16.60	49.84	75.20	47.90	18.48
Men	6.87	95.85	88.98	15.42	54.84	80.42	51.58	20.60
Women	8.72	100.00	91.28	17.16	42.92	66.67	42.21	15.44
<i>Temporary workers (%)</i>								
Total	2.13	52.90	50.77	12.10	22.63	33.40	22.51	6.57
Men	0.00	53.57	53.57	9.09	19.15	30.43	19.40	6.59
Women	0.00	66.67	66.67	14.49	27.11	40.32	27.07	8.01
<i>Low educational level in ages ≥ 16 years (%)</i>								
Total	3.07	87.85	84.78	8.09	30.76	52.21	30.42	13.58
Men	1.01	87.95	86.95	5.22	26.91	48.61	26.71	13.57
Women	3.61	87.75	84.13	10.40	34.19	55.81	33.66	13.95
<i>Low educational level in ages 16-29 years (%)</i>								
Total	0.00	89.15	89.15	2.61	9.80	23.68	10.93	6.99
Men	0.00	87.88	87.88	2.50	11.20	27.71	12.49	8.08
Women	0.00	90.48	90.48	1.91	8.18	20.82	9.32	6.50
Deprivation index	-2.09	4.08	6.17	-1.62	0.05	1.60	0	1

* For more information about deprivation index estimation process see: Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, Ramis R, Saurina C, Escolar-Pujolar A. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades. (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008; 22: 179-87. (available in: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112008000300002&script=sci_arttext)

clearer among males (RII: 2.36; 95% CI: 1.87-2.98) than females (RII: 1.54; 95% CI: 0.99-2.40).

In our study, the gender-related difference in the social gradient of mortality (which, it should be recalled here, is more intense and obvious in men) might perhaps be explained by the different presence of the above-mentioned, eminently socially-determined risk factors (alcoholism, hepatotrop virus infection, etc.) in the two sexes and their respective social strata. Thus, our study data indicate a higher proportion of alcoholic hepatopathies among men than among women. Various population health surveys confirm greater excessive alcohol consumption among men than among women, though this difference is shrinking.²⁷ There is also confirmation of a social gradient of the opposite sign in consumption in the two sexes, albeit with variable results according to the indicator of social stratification used (social class or educational level). Hence, according to a telephone survey of a sample of the adolescent and young adult population (ages 18 to 64 years) in the Madrid Region from 1999 to 2001,²⁸ the proportion of risk drinkers (alcohol consumption higher or equal to 50cc/day in men and higher or equal to 30 cc/day in women) was almost three times more frequent among men than among women, i.e., 6.5% versus 2.2%. In men, moreover, the

likelihood of being a risk drinker rises as educational level declines, with no clear gradient between social classes in evidence. Among women however, there is a lower likelihood of risk consumption, both in the lower educational level categories and in the most disadvantaged social classes (classes IV and V). In addition, the 2005 City of Madrid Health Survey²⁹ reports a higher prevalence of risk consumers among males in the lower (5% in class V, 4% in class IV) versus the better-off classes (3% in classes I, II, III). This social gradient in risk consumption of alcohol is not seen in women. In this same survey, the district with the highest prevalence in both sexes was the "Centro" district, with 8% of risk consumers, something that coincides with the elevated risk of mortality observed by us in several census tracts of this same district. Furthermore, cases of hepatitis B and C reported from 2000 to 2003 display a predominance of men (70%-74% in hepatitis B and 57%-65% in hepatitis C).³⁰ Serovigilance surveys of the regional population indicate a lower prevalence of hepatitis C infection across the sexes as the educational level rises.³¹

The Madrid Region has a system of universal access to health services, so that risk factors associated with health care should not be determinants of mortality. At all events, for the purpose of future studies, data on risk

factors (risk consumption of alcohol, hepatitis C and B incidence, etc.) or health service use should be collected at a more disaggregated level (below that of "district"), so as to facilitate analysis of their relationship with mortality.

The principal biases of this study are those specific to all ecological studies, though in this case, due to our having worked with small areas and to the type of methodology used, ecological bias was minimised. In addition, mention should be made of the fact that socio-economic and demographic factors were obtained from the 2001 census, and mortality data corresponded to the period 1996-2003. Accordingly, any attempt to associate the socio-economic characteristics of the areas studied with their local chronic liver-disease mortality is coherent only if it can be assumed that differences between the areas in terms of these social characteristics remained stable in recent years. Based on our local knowledge of the territory studied, this hypothesis can be safely assumed. In our region, the great social and economic changes linked to a rapid, intensive immigration began in 2000. Yet even since then, the principal contingents of immigrants from low-income countries have settled in the most socially depressed geographical areas, with the result that the differential geographical pattern has not undergone excessive variation.

Conclusions

In the light of the above, we can conclude that there is a cirrhosis mortality gradient in accordance with the level of socio-economic deprivation in the Madrid Region. This relationship is clearer in men than in women. The cluster of tracts with excess risk of mortality was located in the centre and on the eastern, south-eastern and south-western fringes of the city. Small-area analysis has enabled us, both to identify census tracts (27 in men, 11 in women) with excess mortality eligible for a special public health intervention, and to postulate a causal hypothesis to be tested in future studies.

Acknowledgements

This study formed part of the *MEDEA* Project (mortality in small areas in Spain, and socio-economic and environmental inequalities), and the authors should like to thank Gonzalo López-Abente, (National Centre for Epidemiology, Spain), Gemma Serral (Public Health Agency, Barcelona), Miguel Ángel Martínez (Valencian Regional Health Authority) and Marc Sáez (University of Girona) for their statistical help and advice. Gratitude is extended to Carme Borrell (Public Health Agency, Barcelona) and Mercedes Martínez Cortés (Madrid Public Health Institute) for their advice and support.

Additional thanks must go to Raquel López and Dolores Núñez of the Madrid Regional Statistics Institute for supplying the data.

References

1. Kunst AE, Groenhouf F, Mackenbach JP, Health EW. Occupational class and cause specific mortality in middle aged men in 11 European countries: comparison of population based studies. EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *BMJ* 1998; 316 (7145): 1636-42.
2. Mackenbach JP. Socio-economic inequalities in health in developed countries: the facts and the options. In Detels R, McEwen J, Beaglehole R and Tanaka H (editors): Oxford Textbook of Public Health Vol. 3 1773-1790. Oxford University Press. Fourth Edition. 2002.
3. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Aricò S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (1):100-9.
4. Lorant V. Mortality socio-economic inequalities for small-areas in Belgium: assessing concentration. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2000; 48 (3): 239-47.
5. Pasarín M, Borrell C, Plasència A. Two patterns of social inequalities in mortality in Barcelona, Spain. *Gac Sanit* 1999; 13 (6): 431-40.
6. Pasarín MI, Borrell C, Brugal MT, Díaz-Quijano E. Weighing social and economic determinants related to inequalities in mortality. *J Urban Health* 2004; 81 (3): 349-62.
7. Benach J, Yasui Y, Borrell C, Sáez M, Pasarín MI. Material deprivation and leading causes of death by gender: evidence from a nationwide small area study *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 239-45.
8. Llácer A, Fernández-Cuenca R, Martínez de Aragón MV. Mortalidad en España en 1998. Evolución en la década 1989-1998 (II). Mortalidad general, principales causas de muerte por sexo y edad. *Boletín Epidemiológico semanal* 2001; 9 (24): 249-60.
9. Ribes J, Cléries R, Borràs J, Galceran J, Bosch FX Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in the interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (9): 865-72.
10. Mortalidad por enfermedades no transmisibles en la Comunidad de Madrid, año 2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, abril, 2006, Vol. 12, pp. 52-54.
11. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, Ramis R, Saurina C, Escolar-Pujolar A. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades. (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008; 22: 179-87.
12. Besag J, York J, Mollie A. Bayesian Image-Restoration, with Applications in Spatial Statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics* 1991; 43: 1-20.
13. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N: WinBUGS user manual. Version 1.4.1. Cambridge, MRC; 2003.
14. Smith BJ: Bayesian Output Analysis Program (BOA), Version 1.1.5 for R. 2006 [http://www.public-health.uiowa.edu/boa].
15. Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol* 2000; 72 (5): 801-20.
16. Balarajan R, Raleigh VS. Patterns of mortality among Bangladeshis in England and Wales. *Ethn Health* 1997; 2 (1-2): 5-12.
17. Haworth EA, Soni Raleigh V, Balarajan R. Cirrhosis and primary liver cancer amongst first generation migrants in England and Wales. *Ethn Health* 1999; 4 (1-2): 93-9.
18. Hemström O. Alcohol-related deaths contribute to socioeconomic differentials in mortality in Sweden. *Eur J Public Health* 2002; 12 (4): 254-62.
19. Makela P, Keskimaki I, Koskinen S. What underlies the high alcohol related mortality of the disadvantaged: high morbidity or poor survival? *J Epidemiol Community Health* 2003; 57 (12): 981-6.

20. Niederau C, Bemba G, Kautz A. Socioeconomic characteristics, quality of life, and state of knowledge of patients with hepatitis C viral infection in Germany—socioeconomic aspects in hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2006; 44 (4): 305-17.
21. Niederau C, Fischer C, Kautz A. Socio-economical aspects, quality of life and state of knowledge in hepatitis B patients. Socio-economical aspects in hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2007; 45 (5): 355-68.
22. Ratcliffe J, Buxton M, Young T, Longworth L. Determining priority for liver transplantation: a comparison of cost per QALY and discrete choice experiment-generated public preferences. *Appl Health Econ Health Policy* 2005; 4 (4): 249-55.
23. Logan, RFA, Farthing, MJG and Langman, MJS. Gastrointestinal disease: public health aspects. In Detels R, McEwen J, Beaglehole R and Tanaka H (editors): Oxford Textbook of Public Health Vol. 3 1773-1790. Oxford University Press. Fourth Edition. 2002.
24. Berkman LF, Glass T. Social integration, social networks, social support, and health. In Berkman L and Kawachi I, (editors): Social Epidemiology. Oxford University Press. 2000. pp. 137 to 189.
25. Kubzansky LD, Kawachi I. Affective states and health. In: Berkman L and Kawachi I, (editors): Social Epidemiology. Oxford University Press. 2000. pp. 213 to 241.
26. Oyen H van, Demarest S, Borrell C, Deboosere P, Leinsalu M, Roskam AJ et al. Inequalities in alcohol-related mortality by educational level in 16 European populations. Chapter 6. In: Tackling Health Inequalities in Europe: an Integrated Approach. Eurothine Final Report. Rotterdam: Department of Public Health, University Medical Centre Rotterdam, 2007.
27. Galán Iñaki, Rodríguez-Artalejo Fernando, Tobías Aurelio, Gandarillas Ana, Zorrilla Belén. Vigilancia de los risk factors de las enfermedades no transmisibles mediante encuesta telefónica: resultados de la Comunidad de Madrid en el período 1995-2003. *Gac Sanit* 2005; 19 (3): 193-205. Available at: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000300004&lng=es&nrm=iso.
28. Consumo de alcohol y efectos sobre la salud en la population adulta y juvenil de la Comunidad de Madrid, 2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. No. 6. Volumen 9. Junio 2003.
29. Estudio de salud de la ciudad de Madrid. Madrid Salud. Ayuntamiento de Madrid. 2007.
30. Morbilidad por Enfermedades de Declaración Obligatoria, Comunidad de Madrid, año 2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid no. 10. Volumen 10. Octubre 2004.
31. Ramírez R, Castañeda R, Barranco D et al. II Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Serie de Documentos Técnicos de Salud Pública no. 29. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Madrid 1995.

Original

Estudio comparativo de dos dietas enterales en ancianos hospitalizados: proteína de soja frente a proteína caseína

N. V. García-Talavera Espín¹, M.^a B. Gómez Sánchez¹, A. I. Zomeño Ros¹, M. Nicolás Hernández¹, F. M. González Valverde³, M.^a J. Gómez Ramos² y C. Sánchez Álvarez¹

¹Unidad de Nutrición. ²Unidad de Medicina Intensiva. ³Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. España.

Resumen

Objetivos: Comparar la incidencia de complicaciones gastrointestinales de dos fórmulas de nutrición enteral (NE) con distinta fuente proteica (caseína y proteína aislada de soja) en ancianos hospitalizados.

Métodos: Estudio transversal sobre pacientes portadores de SNG a los que se asignó aleatoriamente una fórmula basada en caseína o en proteína de soja. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, motivo de indicación y duración de la NE, cantidad máxima diaria de NE administrada, situación nutricional al ingreso y al alta, mortalidad y complicaciones gastrointestinales. Se compararon ambos grupos mediante la Chi Cuadrado de Pearson y la T de Student, fijando en ambas el grado de significación en el 95%.

Resultados: Muestra de 50 pacientes mayores de 65 años (48% caseína, 52% soja) sin diferencias estadísticamente significativas en edad ni indicación de la NE. Tampoco hubo diferencias en el estado nutricional al inicio o al alta en ambos grupos. El grupo que recibió una fórmula basada en soja presentó menor incidencia de diarrea (C: 45,83%, S: 7,69%, $p = 0,009$) y vómitos (C: 41,66%, S: 15,38%, $p = 0,05$), mayor porcentaje de mejora del estado nutricional y menos mortalidad con diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: En el grupo que tomó proteína de soja se produjeron menos complicaciones gastrointestinales y de úlceras por presión al tiempo que la situación nutricional mejoraba. Se puede afirmar que esta NE es bien tolerada por el paciente y aporta importantes beneficios clínicos. Por otro lado, la valoración nutricional debe realizarse como rutina al ingreso de los ancianos en el hospital para detectar y tratar precozmente cualquier signo de malnutrición.

(Nutr Hosp. 2010;25:606-612)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4483

Palabras clave: *Proteína de soja. Caseína. Nutrición enteral. Anciano hospitalizado.*

Correspondencia: Noelia Victoria García-Talavera Espín.
Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.
Avda. Intendente Jorge Palacios, 1.
30003 Murcia.
E-mail: ainvar22000@hotmail.com

Recibido: 13-VIII-2009.

Revisado: 24-VIII-2009.

Aceptado: 26-VIII-2009.

COMPARATIVE STUDY OF TWO ENTERAL FEEDING FORMULAS IN HOSPITALIZED ELDERLY: CASEIN VERSUS SOYBEAN PROTEIN

Abstract

Objectives: To compare the incidence of gastrointestinal side effects of two enteral feeding formulas with changes in the origin of protein (casein and isolated soy protein) in hospitalised elderly patients.

Method: A cross sectional survey was done among a sample of elderly patients carrying nasogastric tube admitted to the Reina Sofía General Hospital (Murcia) during a period of 6 months. A formula based on casein or soybean protein was randomly assigned. The variables studied were: age, sex, cause for indication of EN, duration of the EN and maximum amount of EN administered per day. Nutritional status at admission and discharge, mortality and gastrointestinal side effects (diarrhoea, constipation, vomits or regurgitation) were also collected. Statistical analyses were performed with the Student's T and chi 2 tests, with a significance of 95%.

Results: Sample conformed by 50 patients over 65 years (48% casein, 52% soybean) without statistically significant differences in age nor cause of indication of the EN. Either there were no differences in the nutritional status at the admission and discharge in both groups. Significant differences were observed in the incidence of diarrhoea (C: 45.83%, S: 7.69%, $p = 0,009$) and vomits (C: 41.66%, S: 15.38%, $p = 0,05$).

Conclusions: A significant reduction in the incidence of gastrointestinal complications, a reduction in the incidence of ulcers by pressure and less mortality occurred on the group that took formula based on the soybean protein. The individualized nutritional evaluation must be performed routinely when the patient is admitted to the hospital for detection and treatment of early signs of malnutrition.

(Nutr Hosp. 2010;25:606-612)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4483

Key words: *Soybean protein. Casein. Enteral feeding. Hospitalised elderly patients.*

Introducción

La desnutrición hospitalaria, tanto en ancianos como en pacientes más jóvenes, no es un fenómeno nuevo, si bien solo recientemente comienza a comprenderse la extensión y magnitud del problema. Algunos estudios¹⁻⁴ reflejan que la desnutrición entre pacientes hospitalizados se sitúa en un 10-85%, aumentando su prevalencia al aumentar los días de ingreso. Muchos pacientes ancianos precisan de soporte nutricional para cubrir sus requerimientos basales^{5,6}, siendo la vía enteral la más fisiológica, segura y efectiva cuando el tracto gastrointestinal se mantiene funcional, si bien sus ventajas se pueden ver limitadas por la aparición de complicaciones como diarrea, estreñimiento o regurgitación y vómitos⁷.

En los últimos años, la industria farmacéutica viene preparando múltiples fórmulas de nutrición enteral de más fácil manejo, mayor seguridad y mejor tolerancia por parte del paciente. La proteína de soja, componente de algunas de esas dietas, se considera un producto de alto valor biológico —similar al de la caseína o la proteína del huevo⁸— pero que además aporta numerosos beneficios para la salud. Ya en 1999, la Food and Drugs Administration (FDA) autorizó su utilización como alimento funcional, indicando que la ingesta diaria de 25 g de proteína de soja ayuda a reducir los niveles de colesterol en sangre y mejora la salud⁹. Se hacen necesarios estudios clínicos que comparen las ventajas de estas nuevas fórmulas y confirmen el cumplimiento de las expectativas iniciales. Nos planteamos evaluar si la composición proteica de la dieta es determinante en la disminución de la incidencia de complicaciones gastrointestinales en los pacientes portadores de sonda nasogástrica para alimentación.

Objetivos

Con este estudio nos propusimos conocer la prevalencia, tipo y grado de desnutrición de estos pacientes y valorar los resultados globales de una dieta con proteína de soja frente a proteína de caseína en una población anciana hospitalizada. Comparamos la incidencia de complicaciones gastrointestinales de dos fórmulas de nutrición enteral, una basada en la proteína caseína y otra en la proteína aislada de soja en una muestra de pacientes ancianos hospitalizados no quirúrgicos que requirieron nutrición enteral.

Métodos

Sujetos

Se realizó un estudio transversal sobre 50 pacientes, 23 mujeres y 27 hombres, mayores de 65 años ingresados en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, en los que se solicitó instauración de nutrición

enteral (NE) por sonda nasogástrica (SNG) a la Unidad de Nutrición del centro durante un periodo de 6 meses.

El protocolo, basado en los principios de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación del Hospital. Los pacientes que presentaron cualquier síntoma gastrointestinal previo al estudio fueron excluidos.

Aleatorización

A dichos pacientes se les asignó de manera aleatoria una fórmula enteral con base proteica de soja o caseína. La aleatorización se realizó utilizando una tabla de números aleatorios generada con Microsoft® Office Excell 2003.

Variables recogidas

Como variables epidemiológicas se recogieron: edad, sexo, servicio a cargo de la hospitalización, motivo de indicación de la NE, duración de la NE y cantidad máxima diaria de NE administrada. Como variables médicas se recogieron: situación nutricional (SN) al ingreso y al alta del paciente, valoradas mediante el método CONUT¹⁰, mortalidad y complicaciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, vómitos).

Fórmulas de nutrición enteral

Se administraron dos fórmulas líquidas, completas, normocalóricas, normoprotéicas cuya composición (tabla I) sólo se diferenciaba en el origen de la proteína. Al grupo control se le administró proteína caseína (Nutrison Standard, Nutricia S.R.L., Madrid, España), mientras que al grupo a estudio se le administró proteína aislada de soja (Nutrison Soya, Nutricia S.R.L., Madrid, España).

Valoración nutricional mediante sistema CONUT

La valoración del estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio se realizó sobre la base del sistema de control nutricional CONUT elaborado por Ulíbarri Pérez et al en 2005¹⁰, donde valoramos como parámetros bioquímicos de desnutrición la albúmina sérica, el recuento de linfocitos totales y el colesterol total.

Definición considerada de las complicaciones gastrointestinales de la NE

Debido a las distintas interpretaciones y definiciones que se pueden adoptar para las complicaciones gastrointestinales, en este estudio se adoptaron las definiciones fijadas en el Estudio COMGINE¹¹.

Tabla I
Características de las fórmulas de nutrición enteral utilizadas

(Valores por 100 ml de producto)	Nutrison Standard Sabor Neutro	Nutrison Soya
Energía (kcal/ml)	1,0	1,0
Reparto energético, % (P/CH/L)	16/49/35	16/49/35
Proteínas (g)	4,0 (N proteico: 0,6 g)	6,26
Caseína	4,0 g	—
Proteína de soja	—	4,0 g
Carbohidratos (g)	12,6	12,3
Azúcares	1,0 g	1,0 g
Glucosa	0,2 g	0,2 g
Lactosa	< 0,02 g	< 0,01 g
Maltosa	0,7 g	0,7 g
Sacarosa	0,0 g	—
Polisacáridos	11,0 g	11,0 g
Ácidos Orgánicos	0,4 g	0,3 g
Lípidos (g)	3,9	3,9
Origen animal	0,0	0,0
Origen vegetal	3,8	3,9
Saturados (g)	0,4	0,4
Monoinsaturados (g)	2,3	2,3
Poliinsaturados (g)	1,2	1,2
Relación w6/w3	4,86	4,92
Osmolaridad (mOsm/l)	265	210
Viscosidad (mPa.s)	7	10
Gluten	No	No
<i>Minerales</i>		
Sodio (mg)	100	100
Potasio (mg)	150	150
Cloro (mg)	125	125
Calcio (mg)	80	72
Fósforo (mg)	72	72
Magnesio (mg)	23	23
Hierro (mg)	1,6	1,6
Zinc (mg)	1,2	1,2
Cobre (microg)	180	180
Manganeso (mg)	0,33	0,33
Yodo (microg)	13	13
Molibdeno (microg)	10	15
Cromo (microg)	6,7	6,7
Selenio (microg)	5,7	5,7
Flúor (mg)	0,1	0,1
<i>Vitaminas</i>		
A (microg RE)	82	82
D (microg)	0,7	0,7
E (mg Alfa TE)	1,3	1,3
K (microg)	5,3	5,3
C (mg)	10	10
B1 (mg)	0,15	0,15
B2 (mg)	0,16	0,16
B3 (mg-NE)	1,8	1,8
B6 (mg)	0,53	0,53
Ac. Fólico (microg)	27	27
B12 (microg)	0,21	0,21
Biotina (microg)	4	4
B5 (mg)	0,53	0,53
Colina (mg)	37	37
Carotenoides (mg)	0,2	0,2
Alfa-caroteno (mcg)	46,0	46,0
Beta-caroteno (mcg)	86,0	86,0
Gamma-caroteno (mcg)	0,4	0,4
Lycopeno (mcg)	40,0	40,0
Luteína (mcg)	27,0	27,0
Zeaxantina (mcg)	0,2	0,2

Diarrea. Un paciente presenta diarrea si el número de deposiciones es igual o superior a 5 en un período de 24 h o si el paciente presenta dos deposiciones de un volumen estimado superior a 1.000 ml/deposición en el mismo período.

Estreñimiento. Ausencia de deposición tras 5-7 días de NE.

Regurgitación. Presencia de dieta en las cavidades oral o nasal del paciente, con o sin exteriorización de la misma.

Análisis estadístico

Los datos se introdujeron en una base de datos de SPSS v.15 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media más desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes. Las variables cualitativas se compararon entre ambos grupos utilizando la prueba de la Chi Cuadrado de Pearson. Las variables cuantitativas fueron contrastadas mediante la T de Student. En ambos casos el grado de significación se fijó en el 95%.

Resultados

De los 50 pacientes incluidos en el estudio, el 48.0% recibieron caseína y el 52.0% recibieron soja. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, causa de indicación de la nutrición enteral, ni servicio al cargo de los pacientes (tabla II).

Respecto del estado nutricional se observó que, al inicio del estudio, en el grupo que tomó caseína, 3 pacientes (12,5%) no presentaban desnutrición proteica (DP). De ellos, al dejar el estudio, 1 paciente (33,3%) se encontraba con desnutrición proteica leve (DPL), mientras que los otros dos pacientes (66,6%) se mantuvieron sin DP. Nueve pacientes (37,5%) presentaban DPL al inicio. De ellos, al dejar el estudio, 1 paciente (11,1%) empeoró a desnutrición proteica moderada (DPM), mientras que los otros 8 pacientes (88,9%) mantuvieron su estado nutricional. Nueve pacientes (37,5%) presentaban al comenzar el estudio DPM. De ellos, 2 pacientes (22,2%) empeoraron hasta desnutrición proteica grave (DPG), 4 pacientes (44,4%) se mantuvieron igual, y 3 pacientes (33,3%) mejoraron. En cuanto a los 3 pacientes (12,5%) que se encontraban con una situación inicial de DPG, 2 de ellos (66,7%) se mantuvieron igual y fallecieron, y el otro (33,3%) mejoró a DPM pero falleció.

En el grupo que tomó proteína de soja, 2 pacientes (7,69%) no estaban desnutridos, y ambos mantuvieron su situación hasta el final del estudio. Catorce pacientes (53,85%) comenzaron el estudio con DPL. De ellos, se mantuvieron 8 pacientes (57,14%), mientras que los otros 6 pacientes (42,86%) mejoraron sus estado nutricional acabando el estudio sin DP. No hubo pacientes que comenzasen el estudio presentando DPG en este grupo. En cambio, sí hubo 10 pacientes (38,46%) que

Tabla II <i>Resultados</i>			
	<i>Grupo caseína</i>	<i>Grupo soja</i>	<i>p</i>
<i>Pacientes (n)</i>	24 (48,0%)	26 (52,0%)	NS**
<i>Edad (años)</i>	79,96 ± 6,44*	78,77 ± 8,82*	NS
<i>Sexo (Mujer, %)</i>	54,2	38,5	0,001
<i>Ingreso (%)</i>			
Medicina Interna	54,16	46,15	NS
Neurología	45,84	53,84	NS
<i>Indicación (%)</i>			
Intolerancia oral	20,8	46,2	NS
Disfagia	79,2	53,8	NS
<i>Duración NE (días)</i>	24,58 ± 17,59*	13,69 ± 8,75*	0,001
<i>Cantidad NE (cc)</i>	1.239,56 ± 270,66*	1.173,08 ± 365,86*	NS
<i>SN ingreso (%)</i>			
Sin desnut. proteica	12,5	7,7	NS
Desn. Prot. Leve	37,5	53,8	NS
Desn. Prot. Moderada	37,5	38,5	NS
Desn. Prot. Grave	12,5	0,0	NS
<i>SN alta (%)</i>			
Sin desnut. proteica	12,5	30,8	NS
Desn. Prot. Leve	45,8	38,5	NS
Desn. Prot. Moderada	25,0	23,0	NS
Desn. Prot. Grave	16,7	7,7	NS
<i>Tipo de alta (%)</i>			0,046
Mortalidad	20,8	7,7	NS
Dieta Oral	20,8	53,8	0,016
Nutrición Enteral	58,4	38,5	NS
Domiciliaria			

*Media ± Desviación Estándar.

**NS = No significativa.

presentaban DPM. En este grupo, 6 pacientes (60%) mantuvieron su estado nutricional, dos de los cuales fallecieron. Otros 2 pacientes (20%) mejoraron hasta DPL, y 2 pacientes (20%) empeoraron hasta DPG.

Al final de la de la NE, los pacientes que recibieron fórmula basada en proteína de soja presentaban un estado nutricional de DPL en el 38,77% de los casos (10 pacientes), DPM en 6 pacientes (23,07%), grave en 2 pacientes (7,69%) y hubo 8 pacientes (30,77%) que no presentaron DP al final del estudio. En cambio, los pacientes que recibieron fórmula basada en caseína, presentaban un estado nutricional de DPL en 11 pacientes (45,83%), DPM en 6 casos (25,0%), y DPG en 3 pacientes (16,6%). Los 3 pacientes (12,5%) restantes llegaron al final del estudio sin DP.

Así, se puede decir que se produjo una mejora en el estado nutricional en 4 casos (16,7%), un mantenimiento en 16 casos (66,6%) y un empeoramiento en 4 casos (16,7%) en el grupo control, mientras que en el grupo a estudio se produjo una mejora en el estado nutricional en 8 casos (30,77%), mantenimiento en 16 casos (61,54%) y empeoramiento del mismo en 2 casos (7,69%).

En nuestra población, se observó una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, vómitos o regurgitaciones) con la fórmula elaborada con proteína de soja que con la que lleva caseína en su composición. Además, la mortalidad también fue menor en el grupo que tomó dieta con proteína de soja (tabla III).

Al revisar, en el grupo que tomó caseína, 8 pacientes (33,3%) presentaron una única comorbilidad, 7 pacientes (29,17%) presentaron dos, 5 (20,83%) presentaron 3 comorbilidades, 2 pacientes (8,3%) presentaron 4 y 1 paciente (4,16%) presentó las cinco comorbilidades recogidas en el estudio. En cambio, en el grupo que tomó proteína de soja, de los 15 pacientes que presentaron comorbilidades ninguno presentó más de 2. De hecho, el 60% de ellos presentó una única complicación (fig. 1).

Comparando el estado nutricional de los pacientes de ambos grupos al inicio del estudio, las mayores diferencias entre ambos se dieron en la prevalencia de desnutrición proteica leve (Caseína: 37,5% vs Soja: 53,85%), y en la de desnutrición proteica grave, puesto que en el grupo a estudio no hubo pacientes en esta situación inicial.

Se encontró un mayor porcentaje de mejora del estado nutricional tras el estudio (42,85%, $p = 0,36$) en el grupo de desnutridos proteicos leves que tomaron fórmula basada en la proteína de soja (fig. 2).

Un mayor número de pacientes del grupo que tomó soja pasó a dieta oral tras el estudio ($N_{\text{caseína}}: 5$ vs $N_{\text{soja}}: 14$; $p = 0,016$).

Discusión

En los pacientes con evidencia de desnutrición, y particularmente en los más ancianos, la importancia de un buen estado nutricional para mantener una respuesta adecuada frente a la enfermedad es hoy incuestionable. Paradójicamente, un mayor o menor grado de desnutri-

Tabla III <i>Incidencia de complicaciones gastrointestinales, fiebre y úlceras por presión</i>										
<i>Grupo</i>	<i>Diarrea</i> <i>n.º</i> <i>episodios</i>	<i>%</i>	<i>Estreñimiento</i> <i>n.º</i> <i>episodios</i>	<i>%</i>	<i>Vómitos</i> <i>n.º</i> <i>días</i>	<i>%</i>	<i>Fiebre</i> <i>n.º</i> <i>días</i>	<i>%</i>	<i>Úlceras</i> <i>%</i>	<i>Mortalidad</i> <i>%</i>
Caseína	1,13	45,83	0,58	37,50	0,58	41,66	3,24	79,16	16,67	20,83
Soja	0,08	7,69	0,15	15,30	0,31	15,38	1,23	36,61	7,69	7,69
P	0,009		0,052		0,05		0,016			

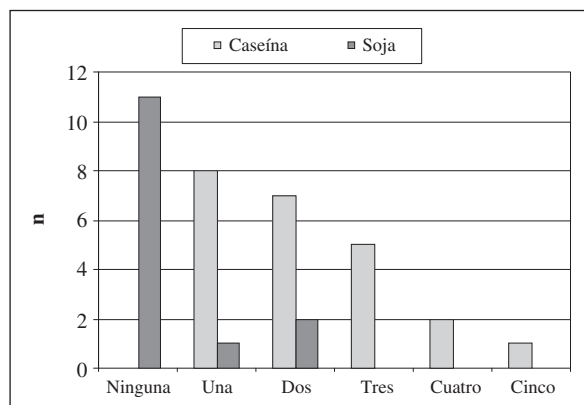


Fig. 1.—N.º de complicaciones aparecidas por paciente durante el estudio en cada grupo.

ción es frecuente entre los pacientes ingresados, con una prevalencia que varía según el tipo de pacientes analizado (pacientes médicos, quirúrgicos, ancianos, etc.), la categoría de hospital y los marcadores de valoración nutricional empleados para su evaluación. Además, diversos estudios demuestran que la desnutrición aumenta durante la estancia hospitalaria debido a múltiples factores¹⁻⁴. La propia enfermedad, conlleva en muchos casos la ingesta inadecuada de nutrientes debido a anorexia, dificultad para la ingesta, disfagia, mucositis, etc. En otros casos, se producen al mismo tiempo dificultad en la digestión o en la absorción de los alimentos, o incluso aumento de los requerimientos nutricionales. Si a esto le sumamos que diversos procesos diagnósticos o terapéuticos implican ayuno, y que hay patologías en las que está indicado el reposo del tracto digestivo, nos encontramos con que la estancia hospitalaria puede ser un factor determinante para la aparición o el agravamiento de la desnutrición del paciente¹²⁻¹⁴.

Por otro lado, diversos autores han constatado que el paciente desnutrido presentará más y más graves complicaciones en el curso de su enfermedad, tendrá menor respuesta inmune y al tratamiento, aumentará su morbi-mortalidad y su estancia hospitalaria y, con ello, el coste asociado al tratamiento de las complicaciones asociadas¹⁵⁻¹⁹.

El paciente anciano suele tener una situación calórica adecuada, y una composición corporal inadecuada debido a una mala nutrición, muchas veces basada en hidratos de carbono, sin aporte proteico correcto y acorde a las necesidades. Así, cuando el paciente llega al hospital presenta una situación de malnutrición proteica y a veces calórica que incide directamente sobre su evolución clínica^{5,6}. Muchos de estos pacientes precisan nutrición enteral durante su estancia en el hospital. En ellos encontramos con frecuencia dificultades para una alimentación adecuada, debido a la aparición de complicaciones gastrointestinales derivadas de la nutrición enteral (aumento del residuo gástrico, estreñimiento, distensión abdominal, vómitos y regurgitaciones o diarreas). Estas alteraciones en el anciano pueden deberse a un desequilibrio entre la oferta de

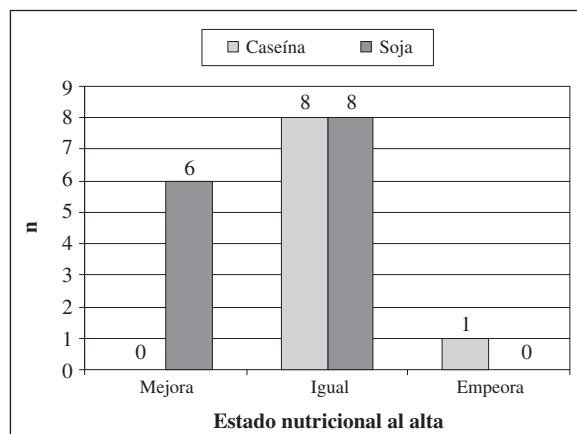


Fig. 2.—Estado nutricional al alta de los pacientes con desnutrición proteica leve inicial (N_{caseína}: 9, N_{soja}: 14).

nutrientes y la capacidad funcional del tubo digestivo así como a la hipomotilidad intestinal, por lo que muchas veces resulta difícil conseguir una nutrición correcta. Las cifras iniciales de desnutrición observadas en nuestra muestra fueron concurrentes con los obtenidos por García Peris⁵ y Gómez Ramos y cols.⁶

Con un número limitado de pacientes y teniendo en cuenta la multifactorialidad de la desnutrición hospitalaria nuestros resultados no son directamente extrapolables, no pudiendo asegurar que una dieta produzca mayores ventajas nutricionales que la otra. Aun así, podemos observar un menor empeoramiento del estado nutricional respecto al inicio de la nutrición enteral en los pacientes que tomaron dieta con proteína de soja respecto al grupo de fórmula con caseína (caseína 16,7% vs Soja 7,69%).

La diarrea se considera la complicación más frecuente de las asociadas al soporte nutricional enteral. Se estima una morbilidad en torno al 10-20%, pero la incidencia real de la diarrea asociada a la NE (DANE) es variable en las diferentes referencias bibliográficas, debido a la ausencia de criterios homogéneos para su diagnóstico¹⁹. Montejo y cols., cifran en un porcentaje no mayor al 25% de los casos aquellos en los que la dieta es la causa de la diarrea en el paciente con nutrición enteral²⁰. En la práctica, la diarrea en el paciente con NE también puede relacionarse con distintos factores:

- Técnica de administración de la NE. Una administración en continuo se asocia con menor incidencia de diarreas. Además, a mayor velocidad de administración, mayor posibilidad de presentar diarreas, ya que se puede sobrepasar la capacidad absorbente intestinal.
- Administración de fármacos. Se cifra en el 61% de los casos la incidencia de diarrea asociada a este factor, en especial asociada a la administración de antibióticos²¹, que reducen la producción de ácidos grasos de cadena corta reduciendo así el efecto trófico de la flora intestinal²², y de sustancias de alta osmolaridad como el sorbitol.

La incidencia de DANE en nuestro caso estuvo en un 26.76%, lo que se acerca a lo observado por Montejó y cols.²⁰, aunque el grupo a estudio presentó una cifra muy inferior (7,69% vs 45,83%, $p < 0,009$), lo que en nuestra opinión se puede atribuir a la proteína de soja en la que se basa la fórmula.

La proteína de soja es una proteína vegetal derivada de la semilla de la soja, y puede concentrarse hasta un 70% de contenido proteico (concentrado de proteína de soja), o hasta el 90%, denominado Proteína aislada de soja, que es la base de la fórmula de nutrición enteral utilizada en este estudio. Con independencia de los niveles de referencia que se elijan, el perfil de aminoácidos de la proteína de soja proporciona todos los requerimientos mínimos de los mismos. De hecho, la proteína de soja se caracteriza por un alto contenido en arginina y lisina y un contenido relativamente bajo en metionina. Se considera equivalente a la proteína animal, como la caseína o la proteína del huevo⁸. Young y cols. mostraron en estudios con humanos publicados en 1984 y 1991 que la proteína de soja puede servir como fuente principal (e incluso única) de proteína y que su valor proteico es esencialmente equivalente a alimentos proteicos de origen animal^{8,23}. Más aún, se ha demostrado que las fórmulas de nutrición enteral basadas en la proteína de soja son bien toleradas y tan efectivas nutricionalmente como las basadas en la proteína láctea²⁴.

Son pocos los artículos publicados que, como el de Viall y cols.⁷, comparan fórmulas con distinta fuente proteica, por lo que no es fácil contrastar nuestros resultados con los de estudios previos en cuanto a complicaciones gastrointestinales, incidencia de úlceras por presión o mortalidad. Aunque no hemos podido obtener diferencias estadísticamente significativas en nuestra muestra, pensamos que la fórmula basada en la proteína de soja podría disminuir aún más la incidencia de úlceras por presión al aumentar la tolerancia gastrointestinal del paciente, permitiendo así alcanzar sus requerimientos nutricionales en menos tiempo y reduciendo las pérdidas debidas a las deposiciones diarreicas. Queda manifiesta la necesidad de profundizar en este aspecto, realizando nuevos estudios con mayor tamaño muestral.

En conclusión, nuestro estudio muestra una reducción en la incidencia diarrea, estreñimiento y vómitos, reducción de la mortalidad, menor incidencia de úlceras por presión, mayor porcentaje de mejora del estado nutricional (estadísticamente significativa) en los pacientes que llegaron al estudio con desnutrición proteica leve y un mayor porcentaje de pacientes que pasaron a dieta oral tras el estudio en el grupo al que se administró la fórmula basada en proteína de soja frente al que se le administró proteína caseína.

Estos resultados permiten considerar la fórmula basada en proteína de soja una buena opción como dieta estándar, que aporta importantes beneficios nutricionales y mejora el perfil de complicaciones gastrointestinales. Creemos que el paciente que más se aprove-

charía de esta dieta sería aquél que iniciase la nutrición enteral con una situación de normonutrición o desnutrición proteica leve.

Agradecimientos

Noelia Victoria García-Talavera Espín y Maria Bienvenida Gómez Sánchez trabajan en la Unidad de Nutrición del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia mediante sendos contratos de Técnicos de Apoyo a la Investigación del Instituto de Salud Carlos III (Nº Expediente CA08/00001 y CA08/00317, respectivamente), gestionados por la Formación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS).

Este estudio fue patrocinado por una beca de Nutrición S.R.L, Madrid, España. La ayuda fue gestionada por la Fundación para Formación e investigación Sanitarias (FFIS). Nuestro agradecimiento a los doctores Madrigal de Torres y González Valverde, coordinadores de la Unidad de Apoyo a la Investigación durante la realización de este estudio y a la FFIS y su personal por su apoyo y asesoramiento.

Referencias

1. Braunschweig C, Gómez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1316-22.
2. Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Puiggròs C, Casanelles JM y cols. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23: 1016-24.
3. Recomendaciones sobre la necesidad de evaluar el riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. Informe final del Grupo SENPE sobre Desnutrición Hospitalaria. http://www.senpe.com/grupos/senpe_publicaciones_conut/INFORME_%20DEFINITIVO-CONUT.pdf
4. Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, Villalobos JL; Grupo de trabajo de desnutrición de SENPE. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 467-72.
5. García Peris P. Prevalencia y factores asociados a malnutrición en ancianos hospitalizados. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 261-2.
6. Gómez Ramos MJ, González Valverde FM, Sánchez Álvarez. Estudio del estado nutricional en la población anciana hospitalizada. *Nutr Hosp* 2005; 20 (4): 286-92.
7. Viall C, Porcelli K, Teran C, Varma RN, Steffee WP. A Double-Blind Clinical Trial Comparing the gastrointestinal side effects of two enteral feeding formulas. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14 (3): 265-9.
8. Young V R, Wayler A, Garza C, Steinke F H, Murray E, Rand W M y cols. A long-term metabolic balance study in young men to assess the nutritional quality of an isolated soy protein and beef proteins. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 8-15.
9. FAO/WHO. Protein quality evaluation: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Paper no. 51. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome; 1991.
10. Ulibarri Pérez JI, González-Madroño A, de Villar N. GP, González P, González B, Manxha A, Rodríguez F, Fernández G. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005; 20 (4): 38-45.
11. Montejó JC, García C, Pérez MD, Martínez A, Arribas P, Montero A. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral. *Med Intensiva* 1994; 18: 416-25.

12. Roubenoff R, Roubenoff RA, Preto J, Balke W. Malnutrition among hospitalized patients. A problem of physician awareness. *Arch Inter Med* 1987; 147: 1462-5.
13. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-8.
14. Farre-Rovira R, Frasset Pons L, Ibor Pica JF. Malnutrición hospitalaria: indicadores de evolución postoperatoria. *Nutr Hosp* 1998; 13: 130-7.
15. Reilly Jr JJ, Hull SF, Albert N, Walker A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: a model system for hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 371-6.
16. Bickford GR, Brugler LJ, Dolsen S, Vickery CE. Nutrition assessment outcomes: a strategy to improve health care. *Clin Lab Manage Rev* 1999; 13: 357-64.
17. Pérez de la Cruz A, Lobo Támer G, Orduña Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. *Med Clin (Barc)* 2004; 10: 201-6.
18. Ocón J, Celaya S. Implicaciones clínicas de la desnutrición hospitalaria. En: Ulíbarri JL, coordinador. El libro blanco de la desnutrición clínica en España. García de Lorenzo A, García Luna PP, Marsé P, Planas M, editores. Madrid: Acción Médica, 2004.
19. Montejo JC, Bermejo S, Gutierrez J, Jimenez MJ, Suárez J, Pérez MD, et al. Tolerancia gastrointestinal a la nutrición enteral en pacientes de UCI. *Med Intensiva* 1993; 17: S83.
20. Montejo JC, Jimenez J, Ordoñez J, Caparrós T, García A, Ortiz C, López J y Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMICYUC. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2001; 25: 152-60.
21. Trabal J, Leyes P, Hervás S, Herrera M, de Talló Forga M. Factors associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral nutrition. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 500-4.
22. Levy J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Supl.): S8-S10.
23. Young V R. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 828-35.
24. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco A V, Gasbarrini G. Effect of a vegetable-protein-rich polymeric diet treatment on body composition and energy metabolism in inactive Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 5-11.

Original

Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARgamma2

V. Chaia Kaippert¹, E. Lopes Rosado¹, G. Rosa¹, E. M.^a Morais Oliveira², S. Kimi Uehara¹, C. Lima D'Andrea¹, J. Nogueira¹ y M Fofano do Lago¹

¹ Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Brasil. ² Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) Agroindústria de Alimentos. Rio de Janeiro, Brasil.

Resumen

Introducción: El receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPARγ2) es un factor de transcripción adipogénico que influye en la resistencia a la insulina (RI) en la presencia de agonistas como los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI).

Objetivo: Evaluar la influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres con obesidad mórbida y con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARγ2.

Métodos: Fueron seleccionadas 25 mujeres con genotipo Pro12Pro. La ingesta habitual de lípidos fue estimada por registros alimentarios, siendo utilizada para la división de los grupos, GA (hasta un 30% del valor energético total (VET)) y GB (por encima de un 30% del VET). Fueron realizadas evaluaciones bioquímicas y antropométricas en ayuno, siguiendo la comida test rica en AGPI n-6 y los análisis bioquímicos postprandiales en GA y GB. La RI y la sensibilidad a la insulina (SI) fueron evaluadas por HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) y QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), respectivamente.

Resultados y discusión: GA presentó HOMA-IR y QUICKI normales. GB presentó el índice de masa corporal (IMC), HOMA-IR, ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) y monoinsaturados (AGMI) superiores a GA ($p < 0,05$). En GB, los AGMI se correlacionaron negativamente con HOMA-IR, glucosa e insulina en ayuno, y positivamente con QUICKI. Los lípidos totales y AGS contribuyeron al aumento de la masa corporal y RI. Sin embargo, los AGMI parecen reducir el impacto de la dieta hiperlipídica en el metabolismo glucídico. Se propone que mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARγ2 eviten dietas ricas en lípidos y AGS, priorizando AGMI para el control de la obesidad y mejora de la SI.

(Nutr Hosp. 2010;25:622-629)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4468

Palabras clave: Obesidad mórbida. Resistencia a la insulina. PPARγ2. Lípidos dietéticos.

Correspondencia: Eliane Lopes Rosado.

Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Centro de Ciências da Saúde. Instituto de Nutrição Josué de Castro.

Departamento de Nutrição e Dietética.

Avda. Brigadeiro Trompovsky, s/n, Bloco J, 2º andar, sala 24.

CEP: 21949-900 Brasil.

E-mail: elianerosado@nutricao.ufrj.br / vanessachaia@uol.com.br

Recibido: 30-IV-2009.

Revisado: 29-VII-2009.

Aceptado: 18-VIII-2009.

INFLUENCE OF FAT DIET IN GLICIDIC METABOLISM IN OBESE WOMEN WITH PRO12PRO GENOTYPE IN PPARGAMMA2 GENE

Abstract

Introduction: The peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPARγ2) is an adipogenic transcription factor that influences in insulin resistance (IR) in the presence of agonists such as polyunsaturated fatty acids (PUFA).

Objective: Evaluate the influence of dietary fat in glicidic metabolism in morbidly obese women with Pro12Pro genotype in the gene PPARγ2.

Methods: Were selected 25 women with genotype Pro12Pro. The fat intake was estimated by food records, being used for the division of groups, GA (until 30% of the total energy expenditure (TEE)) and GB (greater than 30% of the TEE). Biochemical and anthropometric evaluations were conducted in fasting, following the test meal high in n-6 PUFA and postprandial biochemical evaluations. IR and insulin sensitivity (IS) were assessed by HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) and QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), respectively.

Results and discussion: GA presented normal HOMA-IR and QUICKI. GB presented higher body mass index (BMI), HOMA-IR, saturated fatty acids (SFA) and monounsaturated (MUFA) intake higher, compared with GA ($p < 0.05$). In GA, the MUFA intake was negatively correlated with HOMA-IR, fasting glucose and insulin, and positively with QUICKI. The fat and SFA intake contributed to the increase in body mass and IR. However, MUFA intake may have reduced the impact of high fat diet in glicidic metabolism. It is suggested that obese women with Pro12Pro genotype in the PPARγ2 gene avoid high fat and SFA diets, prioritizing MUFA for controlling obesity and improving the IS.

(Nutr Hosp. 2010;25:622-629)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4468

Key words: Morbidly obesity. Insulin resistance. PPARγ2. Dietary fats.

Introducción

La obesidad es un enfermedad considerada epidemia mundial, que satura los servicios de salud con el aumento de la demanda de recursos para el tratamiento de otras enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedades coronarias, entre otras, asociadas a la obesidad¹.

Factores relacionados al estilo de vida, tales como la dieta y el ejercicio físico, los cambios neuroendocrinos, además del componente hereditario, están involucrados en el génesis de la obesidad².

Las formas mas comunes de obesidad son de origen poligénica, además, implican interacciones complejas entre diferentes genes y entre genes y los factores ambientales, llevando a fenotipos de obesidad multifactoriales³.

La obesidad, especialmente a nivel visceral, está directamente relacionada con la resistencia a la insulina (RI), que se caracteriza por la disminución de la eficiencia de esta hormona en estimular la captación de la glucosa en el músculo esquelético y tejido adiposo, lo que puede predisponer al individuo obeso a una serie de enfermedades crónicas no transmisibles⁴. En este contexto, estudios han puesto de manifiesto el papel importante de los receptores activados por la proliferación de peroxisomas de la isoforma γ y serie 2 (PPAR γ 2)³ como factores de transcripción adipogénicos^{3,4} que pueden actuar en la mejoría de la sensibilidad a la insulina (SI)⁵.

Para que el PPAR γ 2 tenga su función en los genes diana, debe ser activado por ligantes naturales, como los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga, derivados de eicosanoides y lípidos oxidados, o agonistas sintéticos como los hipolipemiantes y anti-diabéticos⁴.

La activación del PPAR γ 2 se asocia con la expresión de enzimas involucradas con la captura y el transporte de ácidos grasos, conllevando a un aumento de la adipogénesis y reducción de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres. Por lo tanto, hay reducción del depósito de grasa en el hígado y tejido muscular, aumentando la SI en estos tejidos⁶.

En los últimos años, se han identificado variantes genéticas del PPAR γ 2, entre los cuales destaca el polimorfismo Pro12Ala, el cual es frecuente en poblaciones caucásicas (entre el 12 y el 14%)⁷. Todavía, los estudios no son conclusivos en cuanto al efecto del polimorfismo del PPAR γ 2 en la obesidad^{3,5,7,8}. Se sugiere que el alelo Ala se asocia con menor índice de masa corporal (IMC) y aumento de la SI, lo que refleja menor actividad transcripcional del receptor⁵. Como lo demuestra Robitaille y cols.⁸, los individuos homocigotos Pro12Pro parecen ser más sensibles a diferentes estímulos ambientales, especialmente a la ingesta de lípidos.

Aunque los factores genéticos presenten fuerte influencia sobre el desarrollo de la RI, la dieta y el

estilo de vida tienen un importante papel en su etiología⁹. En este contexto, los factores nutricionales, especialmente la alta ingesta de grasa, afectan la SI, independiente de sus efectos sobre el peso corporal¹⁰.

Los ácidos grasos saturados (AGS) contribuyen al exceso de peso corporal debido a la baja capacidad oxidativa y al aumento de la expresión de genes implicados en la proliferación de los adipocitos, estando además directamente relacionados con el desarrollo de la RI.

Por el contrario, los ácidos grasos insaturados promueven la SI¹¹. Sin embargo, considerando el genotipo del sujeto en relación al PPAR γ 2, hay que considerar el tipo de ácido graso insaturado a ser prescrito¹².

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la influencia de los lípidos dietéticos en la RI, insulinemia y glucemia de mujeres con obesidad mórbida con el genotipo Pro12Pro en el gen PPAR γ 2.

Métodos

Población

Se ha realizado un ensayo clínico, no randomizado y no controlado en 25 mujeres adultas (22 a 48 años) con obesidad mórbida.

El protocolo (n° 116/05) del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEP) del Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) de la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ).

Los criterios de inclusión fueron mujeres adultas con historia familiar de obesidad, no menopáusicas, con IMC igual o superior a 40 kg/m^{2,13}. Fueron excluidas del estudio las mujeres fumadoras, con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, enfermedades infecciosas, diabetes mellitus y/o otras enfermedades crónicas no transmisibles, embarazo, lactancia, con uso de medicamentos para pérdida de peso y/o hipolipemiantes, dieta especial, o que presentaron pérdida de peso por encima de 3 kg en el último mes.

Diseño del estudio

La evaluación de la ingesta habitual de grasa fue hecha para la división de los grupos, siendo: GA, con ingesta de grasa hasta un 30% del valor energético total (VET) (n = 5), y GB, con ingesta de lípidos por encima de un 30% del VET (n = 20).

Para la evaluación del efecto agudo de la comida test rica en AGPI n-6, se hizo un ensayo clínico. Las mujeres se presentaron al Laboratorio de Análisis Clínicas de la Facultad de Farmacia (LACFAR) de la UFRJ a las 7 h, tras ayuno de 12 horas, para recoger la sangre destinada a las evaluaciones bioquímicas (colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, glucosa e insulina) y moleculares (genotipaje del gen PPAR γ 2), siguiendo la evaluación antropométrica.

La comida test fue administrada vía oral. A los 60 y 120 minutos tras la ingesta de la comida fueron recogidas muestras de sangre para la evaluación de las concentraciones de glucosa plasmática e insulina sérica postprandiales.

Evaluación de la ingesta habitual de grasa

La ingesta habitual de grasa fue estimada por medio de registros alimentarios de tres días alternos, siendo dos días típicos y un atípico, antes del ensayo clínico. El análisis de la composición de la dieta fue hecha por el programa computacional *Food Processor* versión 12 (Esha Research, Salem, EUA, 1984), después del ajuste de los alimentos consumidos por la población brasileña.

Análisis bioquímicos

Todos los parámetros bioquímicos fueron evaluados en el LACFAR, excepto la insulina sérica, que fue evaluada en el laboratorio de APAE (Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais).

Para el colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos séricos se utilizaron kits comerciales COLESTEROL Liquiform (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil), COLESTEROL HDL (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil) y TRIGLICÉRIDES Liquiform (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil), respectivamente.

Las concentraciones séricas de LDL-colesterol y de VLDL-colesterol fueron determinadas por la fórmula de Friedwald y cols.¹⁴.

Los valores de normalidad utilizados para los triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol fueron < 150 mg/dL, < 200 mg/dL, > 60 mg/dL y < 130 mg/dL, respectivamente¹⁵.

La glucosa plasmática fue evaluada utilizándose el kit comercial GLICOSE PAP Liquiform (Labtest Diagnóstica S.A., Brasil). Valores de glucosa por abajo de un 100 mg/dL fueron considerados normales, según la Asociación Americana de Diabetes¹⁶.

La determinación de la insulina sérica fue hecha por la técnica de radioinmunoensaio (RIA), utilizándose la insulina COAT-A-COUNT® (Diagnostic Products Corporation®, USA).

Las mujeres fueron clasificadas como normoinsulinémicas, cuando la insulina en ayuno estuvo por debajo de 9 mU/mL, o hiperinsulinémicas, cuando la insulina en ayuno estuvo por encima de 9 mU/mL¹⁷.

La RI fue estimada utilizándose el cálculo de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*) según Matthews y cols.¹⁸. Se consideró RI valores de HOMA-IR $\geq 2,71$ ¹⁹.

Fue utilizado el cálculo de QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) para evaluar la SI, según Katz y cols.²⁰. Fueron adecuados los valores de QUICKI por encima de 0,33²¹.

Evaluación antropométrica

Se consideraron las variables de peso corporal y altura para seleccionar las mujeres con IMC igual o superior a 40 kg/m² y calcular el VET de la comida test. La circunferencia de la cintura (CC) también fue determinada.

El peso y la altura corporal fueron medidos utilizándose balanza antropométrica digital mecánica (Filizola®) con precisión de 100 g y capacidad máxima de 150 kg y antropómetro con escala de 0,1 cm, respectivamente. Las mujeres fueron evaluadas con mínimo de ropas posible y sin zapatos. El IMC fue calculado utilizándose el peso e la estatura al cuadrado²².

La CC fue obtenida con cinta inextensible e inelástica, siendo medida en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca²³.

Evaluación del genotipo del PPAR γ 2

Los análisis moleculares fueron hechos en el Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular del *Schistosoma mansoni* de la UFRJ.

Las muestras de DNA genómico fueron aisladas a partir de muestras de sangre integral utilizándose kit comercial (*MasterPure™ Genomic DNA Purification Kit, EPICENTRE® Biotechnologies*) y almacenadas a -20 °C hasta la amplificación del DNA, la cual fue hecha por medio de la técnica de PCR (reacción en cadena de la DNA polimerasa), siendo utilizado un par de iniciadores: *sense* (5'-GCC AAT TCA AGC CCA GTC - 3') e *antisense* (5'-GCC ATG TTT GCA GAC AGT GTA TCA GTG AAG GAA TCG CTT TCC G - 3')²⁴.

Las condiciones de amplificação del PPAR γ 2 y detección del alelo Pro12Pro fueron realizadas de acuerdo con Rosado y cols.¹².

Elaboración de la comida test

El gasto energético total de las mujeres fue estimado según la FAO/OMS²⁵. El valor calórico de la comida test fue equivalente a un desayuno (15 a 20% del VET), siendo normoglicídica, normoproteica y normolipídica, conteniendo aproximadamente un 15% de AGPI (media de un 88,6% y 11,4% de AGPI n-6 y n-3, respectivamente), alrededor de un 10% de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y menos de un 10% de AGS. La cantidad de macronutrientes de la comida test fue basada en las recomendaciones para sujetos eutróficos (abajo de un 10% del VET de AGS y AGPI, y entre un 10 y 15 % del VET de AGMI)¹⁵.

La comida test fue compuesta por tarta de zanahoria sin crema, tostadas de pan francés, queso blanco con aceite de soja y leche sin grasa. La composición nutricional de la comida test fue de 511,2 $\pm$ 50,4 kcal, siendo un 50,0 $\pm$ 0,6% de hidratos de carbono, un 19,0 $\pm$ 1,7% de proteínas, un 35,1 $\pm$ 0,5% de lípidos, un 14,6 $\pm$ 0,5%

de AGPI, un $9,3 \pm 0,2\%$ de AGMI, un $9,2 \pm 0,4\%$ de AGS y un $5.485,9 \pm 871,4$ UI de vitamina A. El análisis de la composición química de las comidas test fue hecha en el programa computacional *Food Processor* versión 12 (Esha Research, Salem, EUA, 1984).

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue utilizado el programa computacional SPSS versión 11.0, siendo considerados significativos los valores de $p < 0,05$.

Para la verificación de la distribución de las variables continuas de interés (clínicas¹, antropométricas² y bioquímicas³) fue realizado el test de adherencia de Kolmogorov-Smirnov (1: edad; 2: peso corporal, IMC y CC; 3: insulina sérica y glucosa plasmática, triglicéridos, colesterol total y fracciones (HDL-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol) y valores de HOMA-IR y QUICKI).

Para la comparación entre las medias de los grupos fueron calculadas las estadísticas básicas de posición (media) y dispersión (desviación estándar).

Como las variables continuas presentaron distribución normal, se utilizó la prueba paramétrica *t*-Student para las comparaciones entre grupos y la correlación de *pearson* para los análisis entre las variables dietéticas y bioquímicas.

Resultados

En la tabla I son presentadas las características antropométricas y bioquímicas de GA y GB. Las mujeres con alta ingesta de lípidos en la dieta habitual (GB) presentaron mayor IMC y HOMA-IR ($p < 0,05$), comparadas con GA. Solamente GB presentó RI, según HOMA-IR (HOMA-IR $> 2,71$)¹⁹. Los dos grupos presentaron SI adecuada, según QUICKI. Ambos grupos presentaron acumulación excesiva de grasa abdominal, verificada por la CC²⁶. Con relación al perfil lipídico en sangre, ambos grupos presentaron valores normales de triglicéridos y bajas concentraciones de HDL-colesterol¹⁵. GB presentó el colesterol total y LDL-colesterol séricos próximos a los límites de normalidad ($201,2 \pm 43,3$ mg/dL y $132,8 \pm 35,5$ mg/dL, respectivamente).

Las variaciones en las concentraciones de glucosa e insulina antes y después de la comida test en GA y GB pueden ser observadas en la figura 1. GA y GB presentaron la glucosa en ayuno normal¹⁶, y la insulina en ayuno por encima de la recomendación¹⁷. Sin embargo, GB presentó glucosa plasmática e insulina sérica superior en todos los tiempos evaluados después de la comida test.

En relación a la cantidad de grasa ingerida, GB presentó mayor ingesta de AGS ($p < 0,05$) y monoinsaturados (AGMI) ($p < 0,05$), comparado con GA. No hubo diferencia ($p > 0,05$) de la ingesta de AGPI entre los grupos (tabla II).

Tabla I
Variables antropométricas y bioquímicas (media $\pm$ desviación estándar) de GA y GB

Variable	GA (n = 5)		GB (n = 20)		p-valor ²
	Media	DP ¹	Media	DP	
Edad (años)	34,0	7,7	36,9	7,0	0,43
Peso (kg)	109,4	8,8	120,9	12,3	0,06
IMC ³ (kg/m ²)	41,7	0,8	45,4	4,6	$< 0,01^*$
CC ⁴ (cm)	120,3	3,4	124,6	9,4	0,11
Glucosa en ayuno (mg/dL)	85,6	13,9	97,4	20,7	0,24
Glucosa 1 h después de la dieta (mg/dL)	90,6	16,8	109,8	32,4	0,22
Glucosa 2 h después de la dieta (mg/dL)	91,4	17,5	100,5	32,2	0,55
Insulina en ayuno (μ U/mL)	10,7	2,0	14,2	7,3	0,07
Insulina 1 h después de la dieta (μ U/mL)	46,2	19,6	73,3	52,4	0,08
Insulina 2 h después de la dieta (μ U/mL)	37,3	20,3	47,8	24,6	0,39
HOMA-IR ⁵	2,3	0,7	3,6	2,2	$0,04^*$
QUICKI ⁶	0,34	0,02	0,33	0,05	0,62
Colesterol total (mg/dL)	184,4	15,3	201,2	43,3	0,17
LDL-colesterol (mg/dL) ⁷	113,8	14,5	132,8	35,5	0,08
HDL-colesterol (mg/dL) ⁸	46,4	13,7	47,4	12,2	0,87
Triglicéridos (mg/dL)	121,8	90,6	105,4	55,2	0,61

GA – Ingesta habitual de lípidos totales $\leq 30\%$ del valor energético total (VET); GB – Ingesta habitual de lípidos totales $> 30\%$ del VET. ¹Desviación estándar; ²Teste *t*-Student no pareado; ³Índice de masa corporal; ⁴Circunferencia de la cintura; ⁵Homeostasis Model Assessment; ⁶Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; ⁷Lipoproteína de baja densidad; ⁸Lipoproteína de muy baja densidad, * $p < 0,05$.

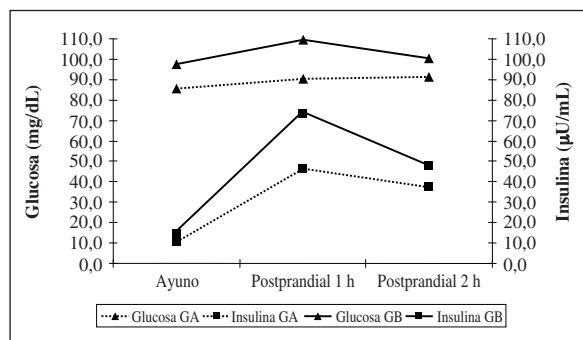


Fig. 1.—Concentraciones de glucosa plasmática (mg/dL) y de insulina sérica (μU/mL) en ayuno, 1 hora y 2 horas postprandiales de GA y GB.

En GB, la ingesta habitual de lípidos (%) se correlacionó positivamente con la ingesta habitual de AGS y AGMI ($r = 0,63$ y $0,83$, respectivamente, $p < 0,05$) y con QUICKI ($r = 0,50$, $p < 0,05$) y, negativamente con la insulina de ayuno ($r = -0,49$, $p < 0,05$) y el HOMA-IR ($r = -0,54$, $p < 0,05$). La ingesta de AGS no se correlacionó con estos parámetros. La ingesta de AGMI se correlacionó negativamente con las concentraciones de glucosa plasmática ($r = -0,45$, $p < 0,05$), de insulina sérica de ayuno ($r = -0,51$, $p < 0,05$) y HOMA-IR ($r = -0,55$, $p < 0,05$), y positivamente con QUICKI ($r = 0,59$, $p < 0,05$) (tabla III). En GA, no fueron observadas correlaciones ($p > 0,05$) entre el perfil lipídico de la dieta y los parámetros bioquímicos.

Discusión

La obesidad es considerada uno de los problemas más graves de salud pública en la actualidad y su prevalencia aumenta acentuadamente en todo el mundo¹. Es una enfermedad compleja y de etiología multifactorial. En este sentido se hace importante destacar las interacciones entre los genes y el ambiente².

A pesar del avance en los estudios que buscan evaluar nuevas alternativas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, estudios con obesidad mórbida todavía son raros debido a las dificultades, principalmente en lo que se refiere a las limitaciones físicas de

estos individuos, lo que limita estudios con grandes muestras.

Los factores de transcripción que regulan el adipogénesis, como el receptor nuclear PPARγ son destacados^{3,4}. Además, ligantes del PPARγ tienen demostrado excelente actividad antidiabética, aunque gran parte de este factor de transcripción sea expresado en el tejido graso y no en el tejido muscular²⁷.

Las informaciones acerca del tipo de AGPI más potente para la activación del PPARγ son escasas, ya que en la mayoría de los estudios no se hace la distinción cuanto al tipo de AGPI utilizado por los sujetos. Pocos estudios evaluaron los efectos de diferentes tipos de AGPI en la expresión del gen²⁸.

En estudio realizado por Spurlock y cols.²⁸, los animales que recibieron dieta suplementada con aceite de azafrán (alrededor de un 80% de ácido linoleico – 18:2 n-6) presentaron niveles de mRNA del PPARγ2 cuatro veces mayor en relación al grupo control.

Además de la adiposidad y de la predisposición genética, los factores dietéticos, especialmente la alta ingesta de lípidos, están asociados con la patogénesis de la RI¹⁰.

La SI también es afectada por la calidad de los lípidos de la dieta, independiente de sus efectos en el peso corporal. Los AGS están asociados con intolerancia a la glucosa, pero los lípidos insaturados mejoran la respuesta a la insulina¹¹.

Las ventajas de los AGPI en la SI resultan en modificaciones en la composición de las membranas celulares²⁹, alteraciones en la producción de adipocinas como el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y adiponectina³⁰, además del control de la transcripción de genes específicos, incluyendo aquellos involucrados en el metabolismo lipídico y de la glucosa, como el PPARγ^{28,29}.

Los resultados observados en el presente estudio demuestran claramente el efecto del exceso de la grasa dietética en el peso corporal y en la RI, ya que GB, con ingesta de lípidos por encima de un 30% del VET, presentó mayor IMC y RI, al contrario de GA, que tuvo menor IMC y no presentó RI (HOMA-IR = 2,3)¹⁹. Sin embargo, la estimativa de la SI no demostró diferencia entre los grupos ($p > 0,05$). El factor ambiental tuvo fuerte influencia en los parámetros evaluados, principalmente el IMC y la RI.

Tabla II
Composición de grasa de la dieta habitual de GA y GB

Variable	GA (n = 5)		GB (n = 20)		p-valor ²
	Media	DP ¹	Media	DP	
Lípidos totales (%)	28,3	2,1	37,8	4,8	< 0,01*
AGMI ³ (%)	9,5	1,6	14,2	2,6	< 0,01*
AGS ⁴ (%)	9,6	1,9	13,4	2,9	0,01*
AGPI ⁵ (%)	5,6	1,8	7,0	2,0	0,17

¹Desviación estándar; ²Prueba t-Student no pareado; ³Ácidos grasos monoinsaturados; ⁴Ácidos grasos saturados; ⁵Ácidos grasos poliinsaturados, * $p < 0,05$.

Tabla III
Estimativa de los coeficientes de correlación entre la grasa de la dieta y los parámetros bioquímicos de GA y GB

	GA (n = 5)		GB (n = 20)	
	<i>r</i> ¹	<i>p</i> -valor	<i>r</i> ¹	<i>p</i> -valor ²
Lípidos (%)				
AGS ³ (%)	0,34	0,58	0,63	< 0,01**
AGMI ⁴ (%)	0,66	0,23	0,83	< 0,01**
AGPI ⁵ (%)	0,29	0,64	0,32	0,17
Glucosa T0 ⁶ (mg/dL)	0,23	0,71	-0,43	0,06
Insulina T0 ⁷ (μU/mL)	-0,02	0,97	-0,49	0,03*
HOMA-IR ⁸	0,14	0,83	-0,54	0,01*
QUICKI ⁹	0,10	0,87	0,50	0,03*
AGS (%)³				
Glucosa T0 ⁶ (mg/dL)	0,02	0,97	0,03	0,89
Insulina T0 ⁷ (μU/mL)	0,51	0,38	-0,24	0,31
HOMA-IR ⁸	0,35	0,57	-0,19	0,42
QUICKI ⁹	-0,26	0,67	0,16	0,50
AGPI (%)⁵				
Glucosa T0 ⁶ (mg/dL)	-0,04	0,95	-0,34	0,14
Insulina T0 ⁷ (μU/mL)	-0,67	0,22	-0,23	0,32
HOMA-IR ⁸	-0,45	0,45	-0,30	0,19
QUICKI ⁹	0,50	0,39	0,23	0,33
AGMI (%)⁴				
Glucosa T0 ⁶ (mg/dL)	0,33	0,58	-0,45	0,04*
Insulina T0 ⁷ (μU/mL)	-0,18	0,77	-0,51	0,02*
HOMA-IR ⁸	0,08	0,90	-0,55	0,01*
QUICKI ⁹	0,05	0,94	0,59	0,01*

¹Coefficiente de correlación de Pearson; ²Prueba *t*-Student no pareado; ³Ácidos grasos saturados; ⁴Ácidos grasos monoinsaturados; ⁵Ácidos grasos polinsaturados; ⁶Glucosa de ayuno; ⁷Insulina de ayuno; ⁸Homeostasis Model Assessment; ⁹Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01.

GA y GB presentaron insulina de ayuno por encima de 9 mU/mL, indicando estado de hiperinsulinemia, según Sánchez-Margalet y cols.¹⁷. A pesar de no ser significativo (*p* > 0,05), se resalta que GB presentó insulina de ayuno superior, comparado con GA (14,2 ± 7,3 mU/mL vs. 10,7 ± 2,0 mU/mL, en GB y GA, respectivamente).

Se hace hincapié que el tipo de ácido graso consumido, independiente de la cantidad del mismo, presenta influencia en el peso corporal, perfil lipídico y RI. En GB, además de la ingesta excesiva de lípidos, se sugiere que el alto consumo de AGS (13,4% en GB, versus 9,6% en GA, *p* < 0,05) influyó en la RI y aumento de la masa corporal.

Como se destaca por algunos autores, los AGS tienen menos efecto sobre la saciedad³¹, son poco oxidados para generar energía y se almacenan, son difícilmente movilizados por estímulo lipolítico y aumentan la expresión de los genes asociados con la proliferación de los adipocitos, siendo fuertemente relacionados con el desarrollo de la obesidad y de la RI^{9,11}.

Con el fin de analizar los efectos de la ingesta de AGPI n-6, ligante natural del PPARγ2, en las concentraciones de glucosa e insulina posprandiales, se ofreció un desayuno con aproximadamente un 15%

del VET de este tipo de lípido. A pesar de no significativo (*p* > 0,05), GB presentó glucosa plasmática e insulina sérica de ayuno y postprandial superiores a GA. Además, se observó mayor HOMA-IR (*p* < 0,05) en este grupo, lo que demuestra que las mujeres que consumían habitualmente mayor percentual de lípidos presentaban menor SI, independiente de la comida test, ya que la misma fue igual para los dos grupos.

Considerando el genotipo Pro12Pro en el gen PPARγ2, la literatura científica demuestra que la activación del gen por ligantes se asocia al aumento del almacenamiento de grasa por los adipocitos y, consecuentemente, menores concentraciones de ácidos grasos libres plasmáticos. De esta manera, ocurre menor deposición de grasa y menor efecto tóxico de las mismas en el hígado y tejido muscular, proporcionando aumento en la SI en estos tejidos⁸.

Teniendo en cuenta que todas las mujeres presentaban el genotipo Pro12Pro y que no hubo diferencia en la ingesta de AGPI (ligante del PPARγ2) entre los grupos, se puede sugerir que las concentraciones elevadas de glucosa e insulina, además de la RI y mayor IMC en GB, pueden resultar de la elevada ingesta habitual de lípidos y de AGS (factores ambientales).

Según Rosado y cols.¹², sujetos con el genotipo Pro12Pro deben controlar la ingesta de grasas totales y AGS, probablemente debido a la baja capacidad de oxidación de los mismos, en contraste, sujetos con el alelo Ala en el gen PPAR γ 2 demuestran aumento en la oxidación de grasas, evaluada por calorimetría indirecta. Además, la presencia del alelo variante en el gen sugiere beneficios en el control de la ingesta de alimentos y facilidad en la pérdida de peso por medio de una dieta rica en lípidos³².

Robitaille y cols.⁸ resaltaron que aunque los AGPI sean considerados los ligantes naturales preferenciales del PPAR γ 2, los AGS también son capaces de promover la activación del gen, pero en menor extensión. Por lo tanto, el aumento en la ingesta de lípidos totales y AGS puede favorecer la ligación del PPAR γ al elemento responsivo (PPRE) de genes diana involucrados en el adipogénesis.

En sujetos con el alelo Ala12, el aumento de la ingesta de ácidos grasos tendría poco o ningún efecto en el lipogénesis debido a la baja afinidad de ligación del complejo ácido graso-PPAR γ con el elemento responsivo a proliferadores de peroxisomas (PPRE) de los genes diana. De acuerdo con Deeb y cols.⁵, la isoforma Ala puede resultar en estímulo menos eficaz de los genes diana del PPAR γ y predisponer al menor acúmulo de tejido graso, lo que puede resultar en aumento de la SI.

Considerándose que el genotipo del PPAR γ 2 influye en su actividad y, consecuentemente, en el peso corporal y la RI, el presente estudio tuvo como objetivo garantizar que todas las mujeres seleccionadas presentaban el genotipo Pro12Pro.

El análisis de correlación demostró que las mujeres que consumían lípidos totales por encima de las recomendaciones (GB), priorizaban los AGS y AGMI. Teniéndose en cuenta la fuerte correlación positiva y significativa entre la ingesta de lípidos y de AGMI ($r = 0,83$, $p < 0,05$) y entre los AGMI y QUICKI ($r = 0,59$, $p < 0,05$) en GB, es probable que este tipo de lípido tendría reducido el impacto de la dieta hiperlipídica en la RI.

Posiblemente, estos efectos no se han detectado en GA, debido a la reducida ingesta habitual de AGMI, comparado con GB (9,5% vs. 14,2%, $p < 0,05$) (tabla II). Cabe señalar que, de acuerdo con las recomendaciones nutricionales del Consenso Latinoamericano sobre Obesidad³³, la ingesta de AGMI debe ser igual a un 13% del VET para obesos.

Confirmando los datos anteriores, en GB, la ingesta habitual de AGMI se correlacionó negativamente con las concentraciones de glucosa e insulina de ayuno y con HOMA-IR, lo que refuerza el papel de este tipo de lípido en la mejora de la SI.

Se observó que después de la ingesta de la comida test rica en AGPI n-6, los grupos presentaron glucosa postprandial normal (< 140 mg/dL)¹⁶, pero GB presentó mayor secreción de insulina (1 hora y 2 horas postprandiales) para mantener el control glucémico.

GA y GB presentaron ingestas de $5,6 \pm 1,8\%$ y $7,0 \pm 2,0\%$ de AGPI en relación al VET ($p > 0,05$), respectivamente, estando en conformidad con las recomendaciones para sujetos obesos (abajo de un 10% del VET)³³.

En este estudio, la ingesta habitual de AGPI no se correlacionó con el metabolismo glucídico y RI (glucosa, insulina y HOMA-IR). Quizás, si la ingesta de este tipo de lípido fuera mayor, entre el 10 y 15% del VET, tal como se propone en la comida test, podríamos verificar efectos positivos del mismo en la SI.

Cabe señalar que el tipo de AGPI más ingerido por la población brasileña es el AGPI n-6, ya que las principales fuentes de este ácido graso son las grasas vegetales (margarina, aceite de soja, maíz y girasol). Sin embargo, hay baja ingesta de AGPI n-3, los cuales están presentes en peces de agua fría³⁴.

Estudios citados anteriormente señalan que los resultados controversos observados en algunos trabajos se pueden atribuir a diversos aspectos como la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, tales como los fenotipos clínicos de delgadez y obesidad; el tipo de estudio; la composición lipídica de la dieta; interacciones entre genes o entre gen y ambiente, entre otros. En nuestro estudio, hemos controlado algunos de los factores mencionados anteriormente, ya que la población es homogénea, pues solamente estudiamos mujeres con obesidad mórbida sin el variante Ala en el gen, con características físicas, bioquímicas y clínicas semejantes. Además, fue evaluada la ingesta habitual de lípidos y la interacción entre gen y ambiente.

Es esencial llevar a cabo estudios que evalúen los efectos de los AGPI, con distinción entre n-3 y n-6, además del análisis de otros genes candidatos a la obesidad. También es importante la asociación de los genes con factores ambientales, particularmente dietéticos. Hacemos hincapié que el gen evaluado en el presente estudio, así como otros relacionados con la obesidad, pueden ser regulados nutricionalmente, lo que refuerza la necesidad de investigaciones que consideren los análisis de expresión génica, lo que permitirán otras conclusiones en relación a las interacciones entre genes y nutrientes.

En conclusión, la ingesta excesiva de lípidos y de AGS contribuye para la adiposidad y RI. Sin embargo, la ingesta de AGMI puede reducir el impacto de la comida test rica en lípidos en el metabolismo glucídico. En este sentido, se sugiere que mujeres con el genotipo salvaje en el gen PPAR γ 2 eviten la ingesta excesiva de lípidos (por encima de un 30% del VET), en particular de AGS, priorizando la ingesta de grasas no saturadas, especialmente AGMI, con el fin de evitar la ganancia de peso corporal y mejorar la SI.

Agradecimientos

A las mujeres que participaron del estudio. A los profesores Franklin D. Rumjanek y Marcelo R. Fantap-

pié, Nívea Amoedo y otros colaboradores del Laboratorio de Bioquímica e Biología Molecular do *Schistosoma mansoni* de la UFRJ; a Dra. Maria de Fátima Santos de Oliveira y otros profesionales de la APAE – Tijuca/RJ; al profesor Marcos Fleury del Laboratório de Análises Clínicas (LACFAR) de la Facultad de Farmacia/UFRJ; a Dra Iva Marques Lopes, por la revisión del español.

Apoyo: CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) y FAPERJ (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).

Referencias

1. Diretrizes Brasileiras de Obesidade, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2007.
2. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martinez A. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev Nutr* 2004;17 (3): 327-38.
3. Cecil JE, Watt P, Palmer CN, Hetherington M. Energy balance and food intake: The role of PPAR γ gene polymorphisms. *Physiol Behav* 2006; 88: 227-33.
4. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and diseases. *Nature* 2000; 405 (25): 421-4.
5. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J y cols. Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decrease receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-7.
6. Anaya COM, Ariza IDS. Avances en obesidad. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2004; 52 (4): 270-86.
7. Buzzetti R, Petrone A, Ribaudo MC, Alemanno I, Zavarella S, Mein CA y cols. The common PPAR- γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1050-4.
8. Robitaille J, Després J-P, Périusse L, Vohl M-C. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study. *Clin Genet* 2003; 63: 109-16.
9. Saravanan N, Haseeb A, Ehtesham NZ, Ghafoorunissa. Diferencial efetua de dietético saturou e ácidos trans-gordurosos em expressão de genes associada com sensibilidade de insulina em rato tecido gorduroso. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 159-65.
10. Bisschop PH, Metz J, Ackermans MT, Endert E, Pijl H, Kuipers F y cols. A. Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 554-9.
11. Storlien LH, Higgins JA, Thomas TC, Brown MA, Wang HQ, Huang XF y cols. Diet composition and insulin action in animal models. *Br J Nutr* 2000; 83 (Supl. 1): S85-90.
12. Rosado EL, Bressan J, Hernández JAM, Martins MF, Cecon PR. Efecto de la dieta y de los genes PPAR γ 2 y β 2-adrenérgico en el metabolismo energético y en la composición corporal de mujeres obesas. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 317-31.
13. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and managing the global epidemic. Geneva, 1998.
14. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
15. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77 (Supl. III): 1-48.
16. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Supl. I): S42-S47.
17. Sánchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascón F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 75-9.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Naylor DF, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
19. Geloneze B, Geloneze SR, Ermetice MN, Repetto EM, Tambascia MA. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72 (2): 219-20.
20. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G y cols. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (7): 2402-10.
21. Bonneau GA, Rascon CMS, Pedrozo WR, Ceballos B, Leiva R, Blanco N y cols. Presencia de insulinoresistencia en Síndrome metabólico. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2006; 43: 215-23.
22. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Technical report series 854, pp. 1-452, Geneva, 1995.
23. World Health Organization (WHO). Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Report of a WHO Regional Office Consultation on the Epidemiology of Obesity. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, Nutrition Unit. (Document EUR/ICP/NUT 125), 1988.
24. Gen Bank DNA. AB005520. *Homo sapiens ppar [gi:2605488]*. www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank. Acceso em 24/01/2003.
25. Organización Mundial De La Salud (OMS). Necesidades de energía y de proteínas. Informe de una Reunión Consultiva Conjunta FAO/OMS/UNU de Expertos. Ginebra, 1985.
26. The International Federation of Diabetes (IDF) consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005.
27. Rosen ED, Macdougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev* 2006; 7: 885-96.
28. Spurlock ME, Houseknecht KL, Portocarrero CP, Cornelius SG, Willis GM, Bidwell CA. Regulation of PPAR γ but not obese gene expression by dietary fat supplementation. *J Nutr Biochem* 2000; 11: 260-6.
29. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 1-13.
30. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Hensler M y cols. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2006; 49 (2): 394-7.
31. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr* 2000; 83: 473-82.
32. Rosado EL, Bressan J, Martins MF, Cecon PR, Martínez JA. Polymorphism in the PPAR γ 2 and β 2-adrenergic genes and diet lipid effects on body composition, energy expenditure and eating behavior of obese women. *Appetite* 2007; 49 (3): 635-43.
33. Documento do Consenso Latino-Americano sobre Obesidade, Ministério da Saúde, 1999.
34. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) / NEPA (Núcleo de Estudos e Pesquisa em Alimentação) – UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas). Versão II. 2.ed. Campinas: SP: NEPA-UNICAMP, 2006. 113 p.

Original

Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity

D. A. De Luis, M. González Sagrado, R. Conde, R. Aller and O. Izaola

Instituto de Endocrinología y Nutrición Clínica. Medicine School and Unit of Investigation. Hospital Rio Hortega. RD-056/0013 RETICEF. University of Valladolid. Valladolid. Spain.

Abstract

Background: The aim of the present study was to explore the relationship of resistin levels with inflammatory markers and anthropometric parameters in morbid obese patients.

Subjects: A population of 46 morbid obese was analyzed. A complete nutritional and biochemical evaluation was performed. Patients were divided in two groups by median resistin value (3.49 ng/ml), group I (low values, average value 2.60 ± 0.5) and group II (high values, average value 5.71 ± 2.25).

Results: Patients in the group II had higher weight, BMI, fat mass, waist circumference, LDL-cholesterol, triglycerides, fibrinogen and C reactive protein than patients in group I. In the multivariate analysis with age- and sex-adjusted basal resistin concentration as a dependent variable, only fibrinogen and LDL cholesterol remained as an independent predictor in the model ($F = 8.5$; $p < 0.05$). Resistin concentration increase 0.01 ng/ml (CI95%: 0.003-0.017) for each mg/dl of fibrinogen increased. Resistin concentration increase 0.03 ng/ml (CI95%: 0.003-0.049) for each mg/dl of LDL-cholesterol increased.

Conclusion: Circulating resistin concentrations are associated with different inflammatory markers, triglycerides, LDL cholesterol and anthropometric variables in morbid obese patients. Further studies are needed to explore these interesting relationships.

(Nutr Hosp. 2010;25:630-634)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4478

Key words: *Inflammatory markers. Morbid obesity. Resistin.*

NIVELES DE RESISTINA Y MARCADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre los niveles de resistina con los marcadores inflamatorios y parámetros antropométricos en pacientes obesos mórbidos.

Sujetos y métodos: Una muestra de 46 obesos mórbidos fue analizada. Se realizó una valoración nutricional y bioquímica completa. Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función de la mediana de resistina (3,49 ng/ml), grupo I (valores bajos, media del valor $2,60 \pm 0,5$ ng/ml) y grupo II (valores altos, media del valor $5,71 \pm 2,25$ ng/ml).

Resultados: Los pacientes en el grupo II presentaron un mayor peso, IMC, masa grasa, circunferencia de la cintura, LDL-colesterol, triglicéridos, fibrinógeno y proteína C reactiva que los pacientes del grupo I. En el análisis multivariante, ajustado por edad y sexo, las concentraciones basales de resistina se relacionaron con los niveles de fibrinógeno y LDL colesterol ($F = 8,5$; $p < 0,05$). Las concentraciones de resistina aumentaron 0,01 ng/ml (IC95%: 0,003-0,017) por cada mg/dl de incremento en los niveles de fibrinógeno. La resistina aumentó 0,03 ng/ml (IC95%: 0,003-0,049) por cada mg/dl que aumentaron los niveles de LDL-colesterol.

Conclusion: Los niveles circulantes de resistina se relacionan con marcadores inflamatorios, triglicéridos, LDL colesterol y datos antropométricos en pacientes con obesidad mórbida. No obstante son necesarios más estudios para evaluar estas interesantes relaciones.

(Nutr Hosp. 2010;25:630-634)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4478

Palabras clave: *Marcadores inflamatorios. Obesidad mórbida. Resistina.*

Correspondence: D. A. De Luis.
Associated Professor of Nutrition.
Executive Director of Institute of Endocrinology and Nutrition.
Medicine School. Valladolid University.
C/Los Perales, 16.
47130 Simancas. Valladolid. Spain.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 18-VIII-2009.
Aceptado: 20-VIII-2009.

Introduction

Obesity is associated with cardiovascular risk factors, including altered levels of inflammatory markers and adipocytokines.¹ Obesity is characterized by a low grade systemic inflammation. Epidemiological evidence of the rising tide of obesity and associated pathologies has led, in the last years, to a dramatic increase of research on the role of adipose tissue as an active participant in controlling the body's physiologic and pathologic processes.^{2,3}

Adipocytokines are proteins produced mainly by adipose tissue.⁴ Resistin is one of this adipocytokine, it was originally identified as a circulating mouse adipocyte gene product that is regulated by antidiabetic drugs.⁵ In rodents, resistin is derived exclusively from adipocytes, circulates at increased levels in obese animals and causes dysregulated hepatic glucose production, leading insulin resistance⁶⁻⁸ and appears to be a major determinant of hepatic insulin resistance induced by high-fat diet.⁹ In humans, data on the role of this adipocytokine in insulin sensitivity and obesity are controversial. A syntetic gene exists in humans, but is expressed at higher levels in monocytes and macrophages than in adipocytes.¹⁰ Some authors indicated that increased serum resistin levels are associated with increased obesity, visceral fat¹¹ and type 2 diabetes,¹²⁻¹³ while other groups failed to observe such correlations.¹⁴

Accordingly, the aim of the present study was to explore the relationship of resistin levels with cardiovascular risk factors and inflammatory markers in morbid obese patients.

Subjects and methods

Subjects

A population of 46 morbid obese (BMI > 40) patients was analyzed in a prospective way and enrolled in a consecutive population way. These patients were studied in a Nutrition Clinic Unit after signed informed consent.

Procedure

All patients with a 2 weeks weight-stabilization period before recruitment were enrolled. Weight, blood pressure, basal glucose, insulin resistance, c-reactive protein (CRP), insulin, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides blood and resistin levels were measured in fasting condition. Exclusion criteria included active infectious disease, history of cardiovascular disease or stroke during the previous 36 months, total cholesterol > 300 mg/dl, triglycerides > 400 mg/dl, blood pressure > 140/90 mmHg, fasting plasma glucose > 126 mg/dl, as well as the use of sulphonilurea, thiazolidinedionas, insulin, glucocorticoids, antineoplastic

agents, angiotensin receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitors, psychoactive medications.

Assays

Serum total cholesterol and triglyceride concentrations were determined by enzymatic colorimetric assay (Technicon Instruments, Ltd., New York, N.Y., USA), while HDL cholesterol was determined enzymatically in the supernatant after precipitation of other lipoproteins with dextran sulphate-magnesium. LDL cholesterol was calculated using Friedewald formula. Lipoprotein (a) was determined by immunonephelometry with the aid of a Beckman array analyzer (Beckman Instruments, Calif., USA). Plasma glucose levels were determined by using an automated glucose oxidase method (Glucose analyser 2, Beckman Instruments, Fullerton, California). Insulin was measured by enzymatic colorimetry (Insulin, WAKO Pure-Chemical Industries, Osaka, Japan) and the homeostasis model assessment for insulin sensitivity (HOMA) was calculated using these values.¹⁵ CRP and fibrinogen were measured by immunoturbimetry (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Resistin was measured by ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, Czech Republic) with a sensitivity of 0.2 ng/ml with a normal range of 4-12 ng/ml.

Anthropometric measurements and indirect calorimetry

Body weight was measured to an accuracy of 0.1 kg and body mass index computed as body weight/(height²). Waist (narrowest diameter between xiphoid process and iliac crest) and hip (widest diameter over greater trochanters) circumferences to derive waist-to-hip ratio (WHR) were measured, too. Tetrapolar body electrical bioimpedance was used to determine body composition.¹⁶ An electric current of 0.8 mA and 50 kHz was produced by a calibrated signal generator (Biodynamics Model 310e, Seattle, WA, USA) and applied to the skin using adhesive electrodes placed on right-side limbs. Resistance and reactance were used to calculate total body water, fat and fat-free mass.

Blood pressure was measured twice after a 10 minutes rest with a random zero mercury sphygmomanometer, and averaged.

Indirect calorimetry (MedGem; Health Tech, Golden, USA) was performed in a standard way (fasting conditions and 8 hours of previous resting). Resting metabolic rate (kcal/day) and oxygen consumption (ml/min) were calculated.¹⁷

Statistical analysis

The results were expressed as average $\pm$ standard deviation. The distribution of variables was analyzed

Table I
Clinical and epidemiological characteristics of study population

Characteristics	n = 46
Age (years)	48.1 ± 16.1
BMI (kg/m ²)	44.4 ± 4.4
Systolic BP (mmHg)	139.8 ± 18.2
Diastolic BP (mmHg)	83.6 ± 16.4
Glucose (mg/dl)	104.8 ± 14.5
Total cholesterol (mg/dl)	206.5 ± 36.3
LDL-cholesterol (mg/dl)	124.3 ± 31.6
HDL-cholesterol (mg/dl)	53.3 ± 11.3
Triglycerides (mg/dl)	130.6 ± 60.7
Lipoprotein(a) (mg/dl)	41.3 ± 32
Insulin (mUI/L)	22.7 ± 17.9
HOMA	5.9 ± 5.1
CRP (mg/dl)	9.7 ± 10.2
Fibrinogen (mg/dl)	434 ± 83

BMI: body mass index. BP: Blood pressure. CRP: C reactive protein.

with Kolmogorov-Smirnov test. Population was divided in two groups by resistin median. Quantitative variables with normal distribution were analyzed with a two-tailed paired Student's-t test. Non-parametric variables were analyzed with the Friedman test. Qualitative variables were analyzed with the chi-square test, with Yates correction as necessary, and Fisher's test. A multiple regression model (step by step) was used to study the dependent variable (resistin). A p-value under 0.05 was considered statistically significant.

Results

Univariate analysis

Forty six patients gave informed consent and were enrolled in the study. The mean age was 48.1 ± 16.1 years, the mean BMI was 44.4 ± 4.3. Table I shows baseline characteristics of patients.

All subjects were weight stable during the 2 weeks period preceding the study (body weight change, 0.5 ± 0.3 kg). Anthropometric measurements showed an average waist circumference (125.5 ± 12.1 cm), waist-to hip ratio (0.94 ± 0.08), and average weight (114.8 ± 18.4 kg). Tetrapolar body electrical bioimpedance showed the next data; fat free mass (56.2 ± 16.8 kg) and fat mass (56.4 ± 16.8 kg). Indirect calorimetry showed a resting metabolic rate (RMR) (2,323.3 ± 668.4 kcal/day).

Serial assessment of nutritional intake with 3 days written food records showed a caloric intake of 1,859 ± 647 kcal/day, a carbohydrate intake of 194.1 ± 72.9 g/day, a fat intake of 79.3 ± 37.7 g/day and a protein intake of 89.6 ± 25.9 g/day.

Table II
Clinical and epidemiological characteristics of study population by median resistin value

Parameters	Group I n = 23	Group II n = 23	p
Sex (male/female)	4/19	5/18	ns
Age (years)	49.3 ± 15.8	46.9 ± 15.8	ns
Systolic BP (mmHg)	139.1 ± 13.6	136.3 ± 21.5	ns
Diastolic BP (mmHg)	83.5 ± 9.3	83.9 ± 13.3	ns
Glucose (mg/dl)	108.0 ± 17.5	102.4 ± 17.6	ns
Total cholesterol (mg/dl)	198.1 ± 43.3	206.1 ± 30.3	ns
LDL-cholesterol (mg/dl)	115.4 ± 36.5	131.2 ± 38.5	<0.05
HDL-cholesterol (mg/dl)	54.2 ± 12.9	50.1 ± 10.6	ns
Triglycerides (mg/dl)	122.6 ± 25.8	146.2 ± 13	<0.05
Lipoprotein(a) (mg/dl)	41.8 ± 26.8	41.4 ± 36.3	ns
Insulin (mUI/L)	24.8 ± 15.5	24.5 ± 20.6	ns
HOMA	6.5 ± 3.9	6.6 ± 5.8	ns
CRP (mg/dl)	6.8 ± 6.1	11.1 ± 7.1	<0.05
Fibrinogen (mg/dl)	398.3 ± 68	468.9 ± 87	<0.05

Group I (patients with the low values of median resistin) and group II (patients with the high values of median resistin). BMI: body mass index. CRP: c reactive protein. BP: Blood pressure. ns: no significance.

Patients were divided in two groups by median resistin value (3.49 ng/ml), group I (patients with the low values, average value 2.60 ± 0.5) and group II (patients with the high values, average value 5.71 ± 2.25). Table II shows the statistical differences between both groups in epidemiological and biochemical parameters. Patients in the group II had higher LDL-cholesterol, triglycerides, fibrinogen and C reactive protein than patients in group I.

Table III shows dietary intake and anthropometric parameters. Patients in the group II had higher weight, BMI, fat mass and waist circumference than patients in

Table III
Dietary intake and anthropometric characteristics by median resistin value

Parameters	Group I n = 23	Group II n = 23	p
Energy (kcal/day)	1,741 ± 346	1,899 ± 614	ns
CH (g/day)	188.2 ± 94	199.1 ± 97	ns
Fat (g/day)	77.9 ± 37	80.1 ± 46	ns
Protein (g/day)	89.3 ± 30	89.6 ± 28	ns
Weight (kg)	112.2 ± 16.1	122.4 ± 15.4	<0.05
BMI (kg/m ²)	43.3 ± 2.7	45.9 ± 5.4	<0.05
Fat free mass (kg)	55.1 ± 14.3	56.1 ± 16	ns
Fat mass (kg)	56.5 ± 11.2	58.2 ± 15.5	<0.05
Waist circumference	123.7 ± 8.6	128.1 ± 13.4	<0.05
Waist to hip ratio	0.93 ± 0.08	0.95 ± 0.09	ns
RMR (kcal/day)	2,495 ± 814	2,380 ± 787	ns

Group I (patients with the low values of median resistin) and group II (patients with the high values of median resistin). BMI: body mass index. CH: carbohydrate. RMR: resting metabolic rate. ns: no significance.

group I. No statistical differences were detected in dietary intake between both groups.

Correlation analysis showed a significant correlation among resistin levels and the independent variables; weight ($r = 0.21$; $p < 0.05$), BMI ($r = 0.16$; $p < 0.05$), LDL-cholesterol ($r = 0.33$; $p < 0.05$), triglycerides ($r = 0.18$; $p < 0.05$), fibrinogen ($r = 0.45$; $p < 0.05$) and fat mass ($r = 0.16$; $p < 0.05$).

In the multivariate analysis with age- and sex-adjusted *basal* resistin concentration as a dependent variable, only fibrinogen and LDL cholesterol remained as an independent predictor in the model ($F = 8.5$; $p < 0.05$). Resistin concentration increase 0.01 ng/ml (CI 95%: 0.003-0.017) for each mg/dl of fibrinogen increased. Resistin concentration increase 0.03 ng/ml (CI 95%: 0.003-0.049) for each mg/dl of LDL-cholesterol increased.

Discussion

The main finding of this study is that resistin levels in morbid obese patients are related with different anthropometric parameters, lipid profile and inflammatory markers.

Initial studies have demonstrated that obesity in mice, insulin resistance is associated with increased circulating resistin levels.⁷ Given the incomplete homology between human and mouse resistin and the absence in humans of one of three murine resistin isoforms, resistin in humans may have a different physiologic role than that in mice. The role of resistin in the metabolic parameters is controversial, too. Some articles, reported that in humans resistin levels correlate with insulin resistance and obesity,^{5,7,18} while other investigations failed to observe any correlation of metabolic markers with resistin levels.¹⁹⁻²⁰

In a recent study,²⁰ resistin levels were correlated with fat mass, HDL cholesterol, triglycerides, C reactive protein and blood pressure, without correlation with insulin resistance, as our data shows. One explanation for the lack of correlation with insulin resistance is that many hormones affect insulin resistance, and resistin may not be a major determinant of insulin resistance. In our study, we show that resistin levels are increased by obesity and correlate with markers of inflammation. Thus, systematic inflammation leads to increased resistin production and circulating levels in human. The increased level of resistin in humans with obesity is likely an indirect result of elevated levels of inflammatory cytokines characteristics of states of increased adiposity. In univariate analysis, we observed a relation among resistin levels and fibrinogen and C reactive protein. Kunnari et al.²³ showed a positive correlation with C-reactive protein, too. These data suggest that in humans resistin could be related to the cardiovascular inflammatory state. Accordingly, the association between metabolic syndrome and resistin levels might be explained by this inflammatory

state produced by C reactive protein secondary to resistin by a direct effect without insulin resistance.²⁴ There are indications that resistin is involved in the pathogenesis of other inflammatory states such as rheumatoid arthritis. Resistin has been found in the plasma and synovial fluid of rheumatoid arthritis patients.²⁵ Qi et al.²⁶ have shown an association of resistin with inflammatory markers and fibrinolytic markers such as fibrinogen, C reactive protein and plasminogen activator inhibitor.

Other data that support the relation between inflammatory markers and resistin is the reducing effects of thiazolidinedione (TZD) class of insulin sensitizers on resistin levels and the notion that these agents could decrease CRP values is reported.²⁷ The lack of association between resistin and insulin resistance, with the presence of a relationship between resistin and inflammatory markers may be explained by a direct effect of resistin. For example, in vascular endothelial has been described this direct effect, it induces the release of endothelin 1 and other molecules that change vascular tone.²⁸

The relation of resistin with LDL cholesterol and triglycerides levels could be explained by a direct modulation of resistin expression within human white adipose tissue by cholesterol, as it was described by Jove et al.²⁹

In conclusion, circulating resistin concentrations are associated with different inflammatory markers, triglycerides, LDL cholesterol and anthropometric variables in morbid obese patients. Further studies are needed to analyze this unclear topic area with clinical and therapeutic implications, in a lot of type of patients.

References

1. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
2. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chemistry* 2004; 50: 1511-25.
3. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Circulating adipocytokines in obese non diabetic patients, relation with cardiovascular risk factors, anthropometry and resting energy expenditure. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 374-8.
4. Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
5. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
6. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic hyper resistinemia leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114: 224-31.
7. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Medicine* 2004; 255: 439-47.
8. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, Nakashima N, Nawata H. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipemia in mice. *Endocrinol* 2005; 146: 273-9.
9. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherr PE, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 232-9.

10. Patel L, Buckles AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activated receptor gamma action in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-6.
11. Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G, Bertelli M, Fanin E. Increased serum resistin in adults with Prader Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol and Metab* 2005; 90: 4335-40.
12. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *J Clin endocr and Metab* 2006; 91: 64-8.
13. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola A. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetes obese patients. *Diab Res and Clin Res* 2009 in press.
14. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocrine J* 2005; 52: 519-24.
15. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher Df. Homesotasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-4.
16. Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bio-electrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41 (4): 810-7.
17. Feurer ID, Mullen JL. Bedside measurement of resting energy expenditure and respiratory quotient via indirect calorimetry. *Nutr Clin Pract* 1986; 1: 43-9.
18. Azuma K, Katsukawa E, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta A. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obesity Research* 2003; 11: 997-1001.
19. Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, Lobig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clinical Laboratory* 2003; 49: 571-6.
20. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FE. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *European Rev for medical and Pharmacological Sciences* 2005; 9: 161-5.
21. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano L. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279-84.
22. Lehrke M, Reilly M, Millington S, Iqbal N, Rader D, Lazar M. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Medicine* 2004; 1: 161-8.
23. Kunnari A, Ukkola O, Paivansali M, Kesaniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced hsCRP and leucocytes. *Journ Clin Endocrine and Metab* 2006; 91: 2755-60.
24. Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M, Pagano GF: Relationships between human serum resistin inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes* 2005; 29: 1315-20.
25. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, Jirasek T, Svobodova R, Veigl D, Resistin is abundantly present in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid, and elevated serum resistin reflects disease activity. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-63.
26. Qi Q, Wang J, Li H, Yu Z, Ye X, Hu FB, Franco OH, Pan A, Liu Y, Lin X. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 585-93.
27. Chu N, Kong APS, Kim DD, AMstrond D, Baxi S, Deustch R, Caulfield M, Mudallar SR, Reitz R, Henry RR. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with DM2. *Diabet Care* 2002; 25: 542-8.
28. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108 (6): 736-40.
29. Zhang JL, Qiin YW, Zheng X. The relationship between human serum resistin level and body fat content, plasma glucose as well as blood pressure. *Nat Med J China* 2002; 82: 1609-12.

Original

Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among brazilian persons with HIV/AIDS

L. H. Maia Leite and A. B. De Mattos Marinho Sampaio

Federal University of Rio de Janeiro. University Hospital São Francisco de Assis. (HESFA/UFRJ). Rio de Janeiro, Brazil.

Abstract

Objectives: To assess body weight changes, progression to overweight/obesity and investigate the associated factors among HIV/AIDS patients.

Methods: A retrospective study was conducted involving a sample group of 203 adults with HIV/AIDS. Medical records were used to gather demographic, clinical and anthropometric information. The variables were compared by Chi-square tests, Student's t tests and One-way analysis of variance.

Results: The majority of the individuals studied were men (72.4%) with an average age of 34.68 ± 8.3 years, and time of HIV infection of 4.12 ± 1.8 years. 63% of the patients gained weight. The greatest weight gain was observed among patients with lower CD4 cell count on admission (8.45 ± 6.6 vs. 5.97 ± 4.97) $p = 0.019$. 39/203 new cases of overweight/obesity were identified, with a progression rate of 19%. Men were more likely to progress to overweight ($p < 0.001$) and women to obesity ($p < 0.001$). A direct and significant relationship was observed between the BMI level on admission and being overweight/obese at the end of the study for individuals admitted with normal weight.

Conclusions: The results of the study show that in the course of HIV infection overweight/obesity affected men and women admitted with normal weight, although a greater proportion of women progressed to obesity. A higher weight gain contributed in a negative manner to the presence of dyslipidemias in these patients. These data show the importance of monitoring body weight in the course of HIV/AIDS treatment, even in those individuals who present normal body weight.

(Nutr Hosp. 2010;25:635-640)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4481

Key words: *Overweight. Obesity. Body weight. HIV. AIDS.*

PROGRESIÓN PARA EL SOBREPESO, OBESIDAD Y LOS FACTORES ASOCIADOS DESPUÉS DE LA INICIACIÓN DE LA TERAPIA CON ANTIRRETROVIRALES EN PERSONAS BRASILEÑAS CON VIH/SIDA

Resumen

Objetivos: Evaluar los cambios del peso corporal, la progresión al sobrepeso/obesidad e investigar los factores asociados a ellas en pacientes con VIH/SIDA.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en una muestra de 203 adultos que viven con VIH/SIDA. Se utilizaron historias clínicas para recoger informaciones demográficas, clínicas y antropométricas. Se compararon las variables por medio de pruebas Qui cuadrado, pruebas t de Student y análisis de la varianza ANOVA one way.

Resultados: La mayoría de los individuos estudiados eran hombres (72,4%) con edad promedio de $34,68 \pm 8,3$ años, y tiempo de infección por VIH de $4,12 \pm 1,8$ años. El 63% de los pacientes ganaron peso. La mayor ganancia de peso se observó entre los pacientes con menor recuento de células CD4 a la admisión ($8,45 \pm 6,6$ vs. $5,97 \pm 4,97$) $p = 0,019$. En los 203 adultos estudiados se identificaron 39 nuevos casos de sobrepeso/obesidad, con una tasa de progresión del 19%. Los hombres presentaron mayor tendencia al sobrepeso ($p < 0,001$) y las mujeres a la obesidad ($p < 0,001$). Se observó una relación directa y significativa en los individuos admitidos con peso normal entre el nivel del IMC al momento de admisión y el sobrepeso alcanzado/obesidad al fin del estudio.

Conclusiones: Los resultados del estudio muestran que durante la infección por VIH hombres y mujeres admitidos con peso normal alcanzaron sobrepeso o se convirtieron en obesos, aunque una proporción mayor de mujeres haya progresado a la obesidad. Una mayor ganancia de peso ha contribuido negativamente a la presencia de dislipidemias en estos pacientes. Estos datos muestran la importancia de controlar el peso corporal a lo largo del tratamiento contra el VIH/SIDA, incluso en los individuos con peso normal.

(Nutr Hosp. 2010;25:635-640)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4481

Palabras clave: *Sobrepeso. Obesidad. Peso corporal. VIH. SIDA.*

Correspondence: Luisa Helena Maia Leite.
Hospital Escola São Francisco de Assis.
Avenida Presidente Vargas 2863. Cidade Nova.
CEP: 20 210-030 Rio de Janeiro, Brazil.
E-mail: luisamaia@uol.com.br

Recibido: 4-V-2009.
Revisado: 23-VII-2009.
Segunda revisión: 22-VIII-2009.
Aceptado: 22-XI-2009.

Introduction

There is a complex interaction between nutritional status and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Although gaining weight benefits the immune system and extenuates the impact of opportunistic infections, excessive weight gain can also aggravate the metabolic abnormalities associated to antiretroviral therapy.^{1,2} The current challenge has been to find a combination of good nutrition with the maintenance of a healthy weight throughout HIV infection.³

Recent research has shown that in the HAART (Highly active antiretroviral therapy) era there has been a growing overweight and obesity problem amongst the HIV-positive population, both in the developed world^{4,6} and in developing countries like Brazil⁷. The nutritional profile of HIV-positive patients often includes dyslipidemia, insulin resistance, overweight and Metabolic Syndrome (MS), which results in a more atherogenic and high risk condition for the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes.⁸

The majority of studies available regarding the nutritional profile of the HIV/AIDS population have only measured the prevalence of overweight/obesity in those individuals, with very little information about the determining factors or factors associated to progression to overweight in the course of HIV infection.⁹ Such information could help in identifying the risk groups and potential target groups for health education about healthy dietary habits and lifestyle changes.

Tracking body weight is one of the most important measures which can be easily adopted in clinical practice for the primary prevention of cardiovascular risk, recommended both for the general population and for HIV-positive patients.^{10,11}

The objectives of this study were to assess the changes in body weight, progression to overweight/obesity and to investigate the associated factors after the initiation of antiretroviral treatment among HIV/AIDS patients.

Methods

A retrospective study was conducted to assess body weight changes, progression to overweight/obesity and the associated factors in a sample group of 203 adults with HIV/AIDS, admitted to a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil, between 2000 and 2007. Probability sampling was performed considering a population size of 800 registered individuals under regular observance, a expected frequency of overweight/obesity in the Brazilian population with HIV/AIDS of 30%, according to Jaime et al.⁷ a 95% confidence level and a worst acceptable of 5%.

A random selection of 244 patients was made to form the sample group, excluding 41 individuals who did not meet the study inclusion criteria, in other words

children, pregnant women, over 65 years old and those who submitted incomplete details.

Medical records were used to gather the following information: Demographic data: age, gender; clinical data: length of time of HIV diagnosis (years), use of HAART, HIV viral load (copies/ml), T-CD4 lymphocyte count (cells/ml); Biochemical data: Fasting glucose (mg/dl), total cholesterol (mg/dl), triglycerides (mg/dl), High density lipoprotein (HDL-cholesterol) (mg/dl), Low density lipoprotein (LDL-cholesterol) (mg/dl), and anthropometric data: weight (kg), Body Mass Index (BMI) (kg/m^2), weight gain (kg) and weight loss (kg). The anthropometric and biochemical information was gathered at two instants: upon hospital admission (T0) and at the end of the study (T2), between 1 and 7 years after admission.

Weight was categorized using the World Health Organization (WHO) definitions: BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$: underweight; BMI $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$: normal weight; BMI $25\text{--}29 \text{ kg/m}^2$: overweight and BMI $>30 \text{ kg/m}^2$: obese. The prevalence of underweight, normal weight and overweight/obesity were calculated as percentages. Analyses of the men's and women's groups were carried out separately.

The outcome variable was new cases of overweight or obesity in the course of HIV infection. Overweight or obesity status (dichotomous) defined as BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ compared with BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ based on measured height and weight. Body weight changes were defined in terms of weight gain in kg and BMI variations (kg/m^2). Progression to overweight and obesity was defined as the percentage of the individuals who presented normal weight or overweight on admission and progressed to overweight/obesity during the course of HIV infection.

All the information was stored in a database and analyzed using SPSS 11.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Category variables were compared using the Chi-square test and continuous variables were compared using the Student's *t* test and One-way analysis of variance ANOVA. The binomial probability test was used to compare the weight of overweight/obesity by gender at the end of the study.

To evaluate the relation between overweight or obesity and different variables, weighted logistic regression models were used, with the prevalence of overweight or obesity as the outcome, and different factors as predictors including: age, sex, naïve status, HAART use, current PI use, HIV viral load, CD4 cell count and BMI on admission were included in this analysis. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

The study was analyzed and approved by the committee of ethics of the Federal University of Rio de Janeiro, report number 082/2006.

Results

The study involved 203 adult patients, predominantly male 147 (72.4%), with an average age of 34.68

Table I
Demographic, clinical and anthropometric characteristics of HIV-positive patients admitted to a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil, between 2000 and 2007

Characteristics*	%
Gender	
Female	27.6
Male	72.4
Age (years)	
18-25	14.3
26-39	59.1
40-59	25.6
> 60	1.0
HIV viral load (copies/ml)	
< 400	23
T-CD4 lymphocyte count (cells/mm³)	
< 200	31
200-499	44
> 500	25
<i>mean ± standard deviation</i>	
Duration of HIV diagnosis (years)	4.12 ± 1.8
BMI (Kg/m ²)	23.25 ± 3.81
Fasting glucose (mg/dl)	86.90 ± 10.7
Total Cholesterol (mg/dl)	163.3 ± 33.0
Triglycerides (mg/dl)	127.7 ± 79.0
HDL-cholesterol (mg/dl)	38.4 ± 11.9
LDL-cholesterol (mg/dl)	100.2 ± 29.9

*Values relative to the admission period (T0); BMI: Body Mass Index.

± 8.3 years, an average length of time since HIV infection of 4.12 ± 1.8 years (1-11 years) and 80% were undergoing antiretroviral therapy. The demographic, clinical and anthropometric information upon admission is summarized in table I.

The prevalence of overweight/obesity on admission was 35.9%. Only 8.4% were underweight. A more significant quantity of women had overweight/obesity on admission compared to men (51.8% vs. 30.0%) $p = 0.004$. At the end of the study the prevalence of overweight/obesity among women and men was similar, with no significant difference (51.8% vs. 41.5%) $p = 0.10$, however a higher proportion of women progressed to obesity (table II).

Over the course of HIV infection (average of 4.12 ± 1.8 years), 127 (63%) of the individuals gained weight (average 6.95 ± 5.7 kg) and 59 (27%) lost weight (average 3.74 ± 3.1 kg).

We performed stratified analyses to determine factors associated with weight gain during HIV infection. In an univariate analysis, a tendency of a higher weight gain was observed among men than women, in the group with > 5 years of HIV diagnosis (7.23 ± 5.49 vs. 6.71 ± 6.32 kg) $p = 0.63$. There was no correlation between BMI and specific antiretroviral therapy regimens. On the other hand, the weight gain was significantly associated to the lowest CD4 nadir (< 200 cells count) $p = 0.019$.

In relation to nutritional evolution according to BMI ranges on admission, 64.7% of the individuals underweight reached normal BMI levels and none of those individuals progressed to overweight/obesity. Among those admitted with normal weight 113 (24.7%) progressed to BMI levels of overweight/obesity and 64 (17.2%) to overweight. A total of 39/203 new cases of overweight/obesity were observed. The progression rate to BMI > 25 kg/m² was 19% in an average of 4.12 ± 1.8 years. Binomial probability testing showed men were more likely to progress to overweight (69.0% vs. 31.0%) $p < 0.001$ and women more likely to progress to obesity in the course of HIV infection (96.0% vs. 0.04%) $p < 0.001$.

We also evaluated the weight loss over the course of HIV infection. Among overweight patients 11 (17.2%) reached normal BMI and 3 (33.3%) into obese group loss weight but not meet the normal ranges of BMI.

Comparing the group of individuals who were admitted with normal weight, being overweight/obese at the end of the study were associated significantly higher levels of cholesterol ($p = 0.02$) and of triglycerides ($p = 0.002$) (table III).

The multivariate models for overweight/obesity included factors such as age, sex, naïve status, HAART use, current PI use, HIV viral load, CD4 cell count and BMI on admission. The results showed that being overweight/obese at the end time of the study was inversely associated with a younger age (< 40 years) ($b = -0.057 \pm 0.05$) ($p = 0.04$) and positively associated with higher BMI on admission ($b = 0.0589 \pm 0.09$) ($p < 0.001$).

Discussion

The results of this study showed that a substantial proportion of HIV/AIDS patients presented some level of overweight after an average of 4.12 ± 1.8 years, and only a minority were underweight. These data are in agreement with previous studies which showed that in the HAART era, overweight/obesity is frequent among the HIV-positive population, both in the developed world^{4,9} and in developing countries like Brazil.^{7,12}

Among the patients that were already overweight at the time of admission, the prevalence of overweight/obesity was higher in women. Other studies conducted in HIV-positive populations also found a greater proportion of women in the obesity range compared to men.^{5,6,13} This high proportion of overweight may be a reflection of the epidemic trend of overweight/obesity in the Brazilian population, currently standing at roughly 40.6% of the adult population.¹⁴

This study provides evidence regarding the factors associated to progression to overweight and obesity following the initiation of antiretroviral therapy in HIV-positive Brazilians.

The effects of body weight and the AIDS prognosis have been investigated over the years. Unintentional weight loss would seem to be an independent predictor of progression to more advanced states of AIDS, with a

Table II
Changes in the Body Mass Index of HIV-AIDS patients monitored in the period from 2000 to 2007

Nutritional outcomes over time (2000-2007)						
BMI (kg/m ²)	General (n = 203)		Women ^t (n = 56)		Men ^t (n = 147)	
	T0	T2	T0	T2 N (%)	T0	T2
< 18.5	17 (8.4)	7 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	15 (10.2)	6 (4.1)
18.5-24.9	113 (55.7)	106 (52.2)	25 (44.6)	26 (46.4)	88 (59.9)	80 (54.4)
25-29	64 (31.5)	71 (35.0)	26 (46.4)	20 (35.7)	38 (25.9)	51 (34.7)
> 30	9 (4.4)	19 (9.4)	3 (5.4)	9 (16.1)	6 (4.1)	10 (6.8)
Σ overweight/obesity	73 (35.9)	90 (44.4)	29 (51.8)	29 (51.8)	44 (30.0)	61 (41.5)
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	23.25 ± 3.8	25.49 ± 15.7	24.18 ± 4.0 ^{tt}	25.45 ± 4.3	22.90 ± 3.6	25.51 ± 18.3

T0: Values relative to the admission period.

T2: Values relative to end time of the study (between 1 and 7 years after admission).

^t The calculations for the men's and women's groups were made separately.

^{tt} Student's t test. P < 0.05; BMI: Body Mass Index.

negative association to survival,¹⁵ while individuals who present greater body weight, even in the overweight range would be less likely to develop opportunistic infections.¹⁶

During the period of the study, the majority of the patients gained weight. The greatest averages weight gain was observed among patients with lower CD4 nadir (< 200 cells count) on admission. These data suggests that the greatest weight gain occurred in groups that experienced the most severe states of AIDS.

Throughout the years, AIDS has been highly associated with states of severe malnutrition, with a public

perception that people infected with HIV are thin and therefore that gaining weight may hide the condition of being HIV-positive.¹⁵

The results found in this study show that despite individuals with low weight and lower CD4 rates upon admission having presented higher averages of weight gain, these were not the most likely candidates for progression to overweight and obesity. Similar data were described in the HIV-positive population of the USA by Crum-Cianflone et al.⁹

A total of 39/203 new cases of overweight/obesity were observed, of which the majority had been admit-

Table III
Characteristics of HIV/AIDS patients admitted with normal body weight progressed to overweight/obesity in the period 2000-2007

Characteristics	< 25 (n = 85)	> 25 (n = 28)	P-value**
Age (years)	34.29 ± 9.84	32.86 ± 7.4	0.32
Duration HIV infection (years)	4.07 ± 1.76	4.23 ± 1.65	0.65
HAART exposure (years)	3.10 ± 2.12	3.29 ± 2.0	0.68
Body Weight (on admission) (kg)	62.23 ± 8.2	64.18 ± 9.5	0.30
Body Weight (T2) (kg)	64.19 ± 8.63	75.43 ± 8.7	<0.001
BMI (on admission) (kg/m ²)	21.51 ± 1.61	22.36 ± 1.59	0.017
Average weight gain (kg)	5.35 ± 4.35	10.96 ± 7.19	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	88.82 ± 9.7	90.74 ± 14.52	0.51
Total Cholesterol (mg/dl)	171.53 ± 38.89	192.64 ± 45.32	0.02
Triglycerides (mg/dl)	134.88 ± 85.61	211.25 ± 165.04	0.002
HDL-cholesterol (mg/dl)	40.98 ± 10.98	41.32 ± 11.21	0.88
LDL-cholesterol (mg/dl)	110.0 ± 38.32	104.58 ± 41.41	0.54

*T0: on admission; T2: End time of the study (between 1 and 7 years after admission).

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy.

BMI: Body Mass Index.

**Student's t test.

ted with normal weight. The progression rate to overweight/obesity was 19.2% in an average of 4.12 ± 1.8 years. The factors that influence overweight/obesity include a combination of behavioural factors (ingesting more calories and not practicing physical exercise); environmental elements (school, work, etc), genetic characteristics (hereditary features) and other cultural factors, ethnic differences and others.⁴

Previous studies conducted in different countries have shown that individuals with HIV/AIDS present inadequate dietary patterns, favouring diets rich in saturated fats and poor in fibres, associated to an unsatisfactory level of physical activity,¹⁷⁻²⁰ and this trend is repeated in Brazil.^{21,22}

In this study, it was not assessed data regarding dietary consumption and lifestyle. We were unable to confirm any association between progression to overweight/obesity and changes in lifestyle during the course of HIV infection.

Interestingly, the research data show that men admitted with normal body weight were more likely to progress to overweight and women more likely to progress to obesity. Over the years the results of other studies have indicated that men and women with HIV/AIDS have a poor body image related to weight loss and the presence of lipodystrophy,²³ and the fear of losing weight is constantly present causing emotional problems.²⁴ Moreover, in general, women with HIV/AIDS show a preference for body images which represent greater body weight,²⁵ dissatisfaction with their body weight may have influenced the weight gain amongst individuals admitted with normal BMI.

No significant association was observed in this study between the use of specific antiretroviral therapy regimens and progression to overweight and obesity, although patients who used antiretroviral therapy presented with a tendency to higher average weight gain compared to naïve group.

Progression to overweight and obesity in the course of HIV infection contributed in a negative manner to the presence of dyslipidemias. Although no causality assessment has been performed, excessive weight at the end of the study correlated to significantly higher levels of cholesterol and triglycerides, which may result in a more atherogenic and high risk profile as regards cardiovascular disease.²⁶⁻²⁸

To our knowledge this is the first study which has assessed progression to overweight/obesity and associated factors among a Brazilian population with HIV/AIDS, with the aim of identifying high risk patients and potential targets for specific clinical and dietary advice.

This study has potential limitations and the findings must be interpreted with caution. The study population was male individuals in majority and risks factors for weight gain may be gender specific. Furthermore, the cross-sectional design and the use of data from medical records do not allow the assessment of risk associations, and the cause-effect association could not be established due to the retrospective design. The perfor-

mance of longitudinal research could help to clarify the association between overweight and other related factors, such as specific antiretroviral regimes and lifestyle changes during the course of HIV infection.

Conclusions

This study provides evidences that overweight/obesity is highly prevalent among HIV-positive patients in the HAART era. The greatest weight gain occurred in the groups that experienced the most severe states of AIDS.

Overweight/obesity affected men and women admitted with normal weight, although a greater proportion of women progressed to obesity. A higher weight gain contributed in a negative manner to the presence of dyslipidemias in these patients. These data show the importance of monitoring body weight in the course of HIV/AIDS treatment, even in the individuals who presents normal body weight.

References

1. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, de Villar NG, Zabena C, Fernández C et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006; 55: 940-5.
2. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 458-66.
3. Smit E. Balancing the health benefits and the risks of obesity among HIV-infected youth. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1549-53.
4. Bouvier G. Addressing overweight and obesity in HIV-infected individuals. *HIV Clin* 2008; 20: 10-1.
5. Amorosa V Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D et al. A Table of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 557-61.
6. Hendricks KM, Willis K, Houser R, Jones CY. Obesity in HIV-infection: Dietary correlates. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 321-31.
7. Jaime PC, Florindo AA, Latorre MRDO, Brasil BG, Santos ECM, Segurado AAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/AIDS, em uso de terapia anti-retroviral de alta potência. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7: 65-72.
8. Fichtenbaum CJ. Metabolic Abnormalities Associated with HIV Infection and Antiretroviral Therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 84-92.
9. Crum-Cianflone N, Tejjidor R, Medina S, Barahona I, Ganesan A. Obesity among patients with HIV: the latest epidemic. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 925-30.
10. AHA. American Heart Association. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
11. Lundgren JD, Battersgay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C et al. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Medicine* 2008; 9: 72-81.
12. Leite LHM, Sampaio ABMM. Metabolic abnormalities and overweight in HIV/AIDS persons treated with antiretroviral therapy. *Rev Nutr* 2008; 21: 277-83.

13. Womack J, Tien PC, Feldman J, Shin JH, Fennie K, Anastos K et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism* 2007; 56: 998-1004.
14. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares POF 2002-2003. Available at: <http://www.ibge.gov.br> (Accessed 24 March 2009).
15. Shuter J, Chang CJ, Klein RS. Prevalence and predictive value of overweight in an urban HIV care clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 291-7.
16. Jones CY, Hogan JW, Snyder B, Klein RS, Rompalo A, Schuman P et al. Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Supl. 2): S69-80.
17. Arendt BM, Aghdassi E, Mohammed SS, Fung LY, Jalali P, Salit IE et al. Dietary intake and physical activity in Canadian populations sample of male with HIV infection and metabolic abnormalities. *Curr HIV Res* 2008; 6: 82-90.
18. Salyer J, Lyon DE, Settle J, Elswick RK, Rackley D. Coronary heart disease risks and lifestyle behaviors in persons with HIV infection. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2006; 17: 3-17.
19. Hendricks KM, Mwamburi DM, Newby PK, Wanke CA. Dietary patterns and health and nutrition outcomes in men living with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1584-92.
20. Kruzich LA, Marquis GS, Wilson CM, Stephensen CB. HIV-infected US youth are at high risk of obesity and poor diet quality: a challenge for improving short- and long-term health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1554-60.
21. Jaime PC, Florindo AA, Latorre MR, Segurado AA. Central obesity and dietary intake in HIV/AIDS patients. *Rev Saúde Pública* 2006; 40: 634-40.
22. Duran ACFL, Almeida LB, Segurado AAC, Jaime PC. Diet Quality of persons living HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21: 346-50.
23. Huang JS, Lee D, Becerra K, Santos R, Barber E, Mathews WC. Body image in men with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 668-77.
24. Tate H, George R. The effect of weight loss on body image in HIV-positive gay men. *AIDS Care* 2001; 13: 163-9.
25. Clark RA, Niccolai L, Kissinger PJ, Peterson Y, Bouvier V. Ethnic differences in body image attitudes and perceptions among women infected with human immunodeficiency virus. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 735-7.
26. Reeds DN. Metabolic Syndrome risks of cardiovascular disease: differences between HIV-positive and HIV-negative? *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 79-82.
27. Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with infection and antiretroviral therapy. *J Infect* 2008; 57: 16-32.
28. Blass SC, Ellinger S, Vogel M, Ingiliz P, Spengler U, Stehle P et al. Overweight HIV patients with abdominal fat distribution treated with protease inhibitors are at high risk for abnormalities in glucose metabolism - a reason for glycemic control. *Eur J Med Res* 2008; 13: 209-14.

Original

Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de alimentación de jóvenes con obesidad

C. Calderón¹, M.^a Forns¹ y V. Varea²

¹Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Sección de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición. Hospital Sant Juan de Dios. Barcelona. España.

Resumen

Objetivos: Los objetivos del presente estudio eran: 1) comparar los niveles de ansiedad, depresión y trastornos de alimentación en jóvenes atendidos en un hospital pediátrico por obesidad; 2) determinar si la ansiedad y la depresión explican los síntomas de trastornos de alimentación, y 3) conocer cuáles de esos síntomas discriminan mejor entre jóvenes con distintos grados de obesidad.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal con una muestra de 281 jóvenes (56% mujeres) de entre 11 y 17 años. Los percentiles de IMC se calcularon utilizando las tablas de crecimiento de la OMS. Se crearon dos grupos de estudio: obesidad severa y sobrepeso-obesidad leve-moderada. Se utilizaron los siguientes cuestionarios: Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2), cuestionario de depresión (CDI) y cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI).

Resultados: Los jóvenes con obesidad severa mostraron más problemas psicológicos que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada, un 12% presentaban ansiedad y un 11% depresión. En ambos grupos, las conductas relacionadas con los trastornos de alimentación eran, en parte, explicadas por la mayor presencia de síntomas de ansiedad y de depresión. La insatisfacción corporal junto con una elevada ansiedad rasgo incrementaban el riesgo de perpetuar la obesidad y eran los dos síntomas que mejor discriminaban a los pacientes con o sin obesidad severa.

Conclusión: Los programas de prevención de la obesidad deberían incluir la insatisfacción corporal y la ansiedad rasgo en los protocolos de evaluación y tratamiento, y prevenir que la ansiedad se instaure como rasgo de personalidad.

(Nutr Hosp. 2010;25:641-647)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4477

Palabras clave: IMC. Obesidad. Ansiedad. Depresión. Trastornos alimentación.

Correspondencia: Caterina Calderón Garrido.
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.
Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona.
Passeig Vall d'Hebron, 171.
08035 Barcelona
E-mail: ccalderon@ub.edu

Recibido: 5-VIII-2009.
Revisado: 16-VIII-2009.
Aceptado: 18-VIII-2009.

IMPLICATION OF THE ANXIETY AND DEPRESSION IN EATING DISORDERS OF YOUNG OBESE

Abstract

Objectives: the goals of the present study were: 1) to compare the levels of anxiety, depression, and eating disorders in young patients assisted at a children's hospital for obesity; 2) to determine whether anxiety and depression explain the symptoms of the eating disorders; and 3) to know which of these symptoms better discriminate the young people with different degrees of obesity.

Materials and method: Descriptive, cross-sectional study with a sample comprised by 281 youngsters (56% girls) aged 11-17 years. The BMI percentiles were calculated by using the WHO growth tables. Two study groups were created: severe obesity and overweight/light-moderate obesity. The following questionnaires were used: Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2), depression questionnaire (DQ), and Status-Trait Anxiety Questionnaire (STAI).

Results: The youngsters with obesity showed more psychological problems than youngsters with overweight/light-moderate obesity, 12% had anxiety, and 11% depression. In both groups, the behaviours related with eating disorders were partially explained by the presence of symptoms of anxiety and depression. Dissatisfaction with the body and high anxiety trait increased the risk for perpetuating the obesity and were the two symptoms that better discriminated the patients with or without severe obesity.

Conclusion: Obesity prevention programmes should include body dissatisfaction and the anxiety trait into the assessment and management protocols, and prevent anxiety getting fixed as a personality trait.

(Nutr Hosp. 2010;25:641-647)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4477

Key words: BMI. Obesity. Anxiety. Depression. Eating disorder.

Introducción

La prevalencia de la obesidad está aumentando en todas las edades, y los adolescentes representan el grupo con la mayor tasa de incremento^{1,2}. Esto hace pensar que puede haber factores psicosociales durante la adolescencia que predispongan a la obesidad en la edad adulta³.

En el tratamiento multidisciplinar de la obesidad infanto-juvenil, la intervención psicológica busca minimizar las conductas que interfieren en la pérdida de peso. En muchas ocasiones encontramos que, las dificultades para bajar de peso o mantenerlo, no se deben únicamente a unos inadecuados hábitos de alimentación o a la poca actividad física, sino que están muy relacionados con los índices de ansiedad y de depresión, y que estas dificultades se incrementan en jóvenes con obesidad severa.

Numerosas investigaciones indican que la obesidad frecuentemente coexiste con otras patologías como depresión⁴, problemas de conducta⁵, trastornos de ansiedad⁶ y, en general, con la presencia de mayor psicopatología^{7,8} principalmente en jóvenes con obesidad crónica^{7,9}.

Por otro lado, se sabe que la ansiedad y la depresión tienen una amplia gama de consecuencias para el adolescente y pueden servir como precursores para el desarrollo de trastornos de la alimentación^{10,11}. Un tercio de los jóvenes con obesidad que busca tratamiento presenta ya trastornos de alimentación¹² y se calcula que el 75% de estos jóvenes presentarán a lo largo de su vida ansiedad^{13,14}. La comorbilidad entre depresión y trastornos de alimentación está, por lo tanto, bien establecida^{4,15}. Además se ha demostrado que la presencia de elevados síntomas de depresión en la obesidad predice la aparición de otros trastornos de alimentación, entre ellos el trastorno de bulimia o el síntoma de sobreingesta^{11,16}.

La presencia de estos factores interfiere en el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil y su identificación puede ayudar a mejorar la adhesión a unos hábitos de vida saludables y, con ello, a la prevención de las complicaciones asociadas a la obesidad. El tratamiento de la obesidad infanto-juvenil supone una prioridad médica y social por las repercusiones físicas y psicológicas que conlleva, y por la carga asistencial que supone para los servicios de salud¹⁷.

La mayor parte de los estudios han comparado jóvenes obesos versus normopeso, y son menos frecuentes los trabajos que analizan en profundidad las características psicológicas de pacientes en tratamiento por obesidad. El primer objetivo del presente estudio fue comparar los niveles de ansiedad, depresión y trastornos de alimentación en jóvenes atendidos en un hospital pediátrico en un programa de tratamiento de la obesidad, diferenciando aquéllos con sobrepeso-obesidad leve-moderada de los que presentaban obesidad severa. El segundo objetivo fue determinar, tal y como señala la literatura sobre el tema, si la ansiedad y la depresión

explican los síntomas de trastornos de alimentación en ambas muestras. Y finalmente, determinar qué síntomas discriminan mejor entre jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada y obesidad severa.

Nuestra hipótesis fue que la obesidad severa estaría asociada a más problemas psiquiátricos, y que los jóvenes con mayores niveles de ansiedad y depresión presentarían mayor riesgo para el desarrollo de trastornos de alimentación.

Material y métodos

Sujetos

Fueron estudiados un total de 281 adolescentes que formaron parte de la muestra total visitada por problemas de exceso de peso en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Sant Juan de Dios de Barcelona (España) durante el periodo de 2005-2007. Un 56% eran mujeres (157) y un 44% hombres (124), siendo la media de edad de 13,2 años.

Material

El peso y la altura de los sujetos fueron registrados mediante una báscula/ tallímetro marca Seca Vogel and Halke (Hamburgo), modelo 701. Las medidas fueron tomadas con los sujetos descalzos y con ropa ligera. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se transformó en percentil utilizando las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Los jóvenes atendidos en el hospital pediátrico para el tratamiento de la obesidad eran: jóvenes con obesidad severa (IMC $\geq$ al percentil 99), con obesidad moderada (IMC entre el percentil 95 y 98) y con sobrepeso (IMC entre el percentil 85 y 94). Para el presente estudio se definieron dos grupos: jóvenes con obesidad severa (IMC igual o superior al percentil 99) y jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada (IMC entre el percentil 85 y 98) (tabla I). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes cuyo exceso de peso era secundario a una patología orgánica o a tratamientos farmacológicos.

Procedimiento

A todos los sujetos se les valoró siguiendo el protocolo de evaluación psicológica de la Unidad de Gastroenterología, el cual incluye, entre otras pruebas, el análisis del grado de ansiedad, depresión y los síntomas que acompañan a los trastornos de alimentación, en este orden. El psicólogo de la unidad llevó a cabo todas las evaluaciones. A todos los pacientes se les pidió el consentimiento informado de sus padres y a los mayores de doce años su asentimiento. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de investigación de la Fundación Sant Juan de Dios.

Tabla I
Descripción de la muestra: porcentaje de hombres y mujeres, edad e Índice de Masa Corporal (IMC) por grupos y por sexo

	Sobrepeso-Obesidad (n = 133)		Obesidad severa (n = 148)		t
	Media	SD	Media	SD	
Edad en años	12,8	1,5	13,5	1,8	-3,04*
IMC (kg/ m ²)	27,8	1,9	34,6	4,1	-15,57**
% hombres	36%		51%		
% mujeres	64%		49%		

*p < 0.01; **p < 0.001.

Los instrumentos utilizados fueron:

– Eating Disorder Inventory¹⁹, EDI-2. Prueba autoaplicada de 91 ítems que evalúa once agrupaciones de síntomas cognitivos y conductuales característicos de los trastornos de alimentación: obsesión por la delgadez (preocupación por el peso y miedo a engordar), bulimia (tendencia a pensar o tener atracones de comida), desconfianza interpersonal (dificultad para expresar los propios sentimientos y pensamientos), ineficacia (sentimientos de inseguridad y baja autoestima), conciencia introceptiva (dificultad para identificar ciertas sensaciones viscerales relacionadas con el hambre y la saciedad), insatisfacción corporal (descontento con su imagen corporal), miedo a la madurez (inseguridad con los cambios propios de la adolescencia), perfeccionismo (niveles de autoexigencia elevados), impulsividad (dificultad para regular los propios impulsos), ascetismo (tendencia a sobrevalorar las restricciones orales) e inseguridad social (falta de seguridad en las relaciones interpersonales).

– Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo²⁰, STAI. Autoinforme de 40 ítems que evalúa dos tipos de ansiedad: la ansiedad-estado (A-E) que recoge los sentimientos subjetivos de tensión y aprensión que pueden variar con el tiempo y fluctuar en intensidad, y la ansiedad-rasgo (A-R) que señala la tendencia relativamente estable de la persona a percibir las situaciones como amenazadoras.

– Cuestionario de Depresión²¹, CDI. Autoinforme de 27 ítems que recogen la distinta intensidad o frecuencia de la depresión.

Análisis de datos

El test de t de Student de dos colas independientes fue utilizado para comparar los dos grupos de pacientes en las variables IMC y edad. Se realizaron análisis exploratorios ANOVA para comparar ambos grupos en las distintas escalas del STAI, CDI y EDI-2. Se llevaron a cabo distintas ecuaciones de regresión lineal para evaluar si el aumento de ansiedad y depresión estaban relacionados con los síntomas cognitivos y conductuales propios de los trastornos de alimentación.

El análisis de regresión logística se utilizó para determinar las probabilidades de que un paciente fuera clasificado con o sin obesidad severa, sobre la base de la ansiedad, la depresión y los síntomas propios de los trastornos de alimentación. Se consideró un valor p inferior a 0.05 como estadístico significativo. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS (16.0).

Resultados

Variables IMC y edad

Como era de esperar, el IMC difiere significativamente entre los jóvenes con o sin obesidad severa, y en promedio los jóvenes con obesidad severa pesaban 16 kg más que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada. También se hallaron diferencias significativas en la edad, los jóvenes con obesidad severa eran, en promedio, nueve meses mayores que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada (p = 0,003).

Síntomas de ansiedad, depresión y trastornos de alimentación en los jóvenes

Los jóvenes con obesidad severa informaron de mayor ansiedad estado (p = 0,001), ansiedad rasgo (p < 0,001) y síntomas de depresión (p < 0,001) que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada (tabla II). Entre los jóvenes con obesidad severa, el 12% presentaban puntuaciones centiles ≥ 90 en la escala de ansiedad rasgo y un 11% presentaban puntuaciones centiles ≥ 90 en la escala de depresión. En el grupo de sobrepeso-obesidad leve-moderada estos porcentajes fueron de 6,7% y 6%, respectivamente.

Los jóvenes con obesidad severa informaron de puntuaciones significativamente mayores que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada en ocho de las once escalas de los trastornos de alimentación del EDI-2: obsesión por la delgadez (p = 0,001), bulimia (p = 0,024), ineficacia (p = 0,027), conciencia introceptiva (p = 0,009), insatisfacción corporal (p = 0,001), ascetismo (p = 0,004) e inseguridad social (p = 0,011) (tabla II).

Tabla II
Puntuaciones medias y desviación estándar de las variables en estudio para los adolescentes con sobrepeso-obesidad ($n = 131$) y con obesidad severa ($n = 144$)

	<i>Sobrepeso-Obesidad</i>		<i>Obesidad severa</i>		
	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>F (valor p)</i>
<i>EDI-2</i>					
Obsesión delgadez	68,39	21,11	79,02	17,51	20,91 (0,001)
Bulimia	58,16	16,53	63,05	19,06	5,15 (0,024)
Desconfianza interpersonal	56,33	25,34	64,14	23,73	7,01 (0,009)
Ineficacia	57,07	21,94	62,89	21,66	4,92 (0,027)
Conciencia introceptiva	52,93	23,56	60,54	24,71	6,85 (0,009)
Insatisfacción corporal	72,55	23,27	85,12	17,15	26,49 (0,001)
Miedo a la madurez	59,81	24,33	57,17	22,74	0,87 (0,352)
Perfeccionismo	53,60	24,00	51,92	22,27	0,36 (0,548)
Impulsividad	43,95	20,35	46,22	20,40	0,86 (0,355)
Ascetismo	45,99	22,41	54,21	24,03	8,61 (0,004)
Inseguridad social	47,95	21,91	54,59	21,21	6,57 (0,011)
<i>Subescalas del STAI</i>					
Ansiedad-estado	53,36	21,92	61,70	19,47	11,33 (0,001)
Ansiedad-rasgo	49,77	24,33	63,12	22,53	22,62 (0,001)
<i>Subescalas del CDI</i>					
Depresión	47,78	23,66	61,64	21,66	25,63 (0,001)

Síntomas de los trastornos de alimentación explicados por las escalas de ansiedad y depresión

Se realizó un análisis para determinar si la ansiedad y la depresión explican los síntomas de trastornos de alimentación en aquellas escalas que habían mostrado diferencias significativas entre ambos grupos (tabla III). Los resultados de la regresión lineal indican que, en jóvenes con obesidad severa, el incremento de la ansiedad rasgo y de la depresión explicarían la mayor parte de los síntomas de los trastornos de alimentación: conciencia introceptiva (ansiedad: 18%; depresión: 16%), obsesión por la delgadez (ansiedad: 11%; depresión: 12%), desconfianza interpersonal (ansiedad: 10%; depresión: 16%) y bulimia (ansiedad: 17%; depresión: 12%). Entre paréntesis se indica el porcentaje de varianza explicada por la ansiedad y la depresión en las subescalas del EDI-2.

En jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada, la ansiedad estado y la ansiedad rasgo explican diferencialmente las escalas de trastornos de alimentación. La depresión y ansiedad estado explican: la ineficacia (depresión: 14%; ansiedad-estado: 27%), la insatisfacción corporal (depresión: 20%; ansiedad-estado: 23%) y el ascetismo (depresión: 24%; ansiedad-estado: 17%). La depresión y la ansiedad rasgo explican: la conciencia introceptiva (depresión: 24%; ansiedad rasgo: 22%), la inseguridad social (depresión: 20%; ansiedad rasgo: 23%), la desconfianza interpersonal (depresión: 15%; ansiedad rasgo: 11%) y la bulimia (depresión: 13%; ansiedad rasgo: 10%).

Variables psicológicas que mejor diferencian entre jóvenes con obesidad severa y jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada

Se ha utilizado el análisis de regresión logística para determinar las probabilidades de que un paciente fuera clasificado con o sin obesidad severa en función de la ansiedad, la depresión y los trastornos de alimentación. Los resultados indican que el incremento de peso de estaría relacionado con el aumento de los niveles de insatisfacción corporal y ansiedad rasgo (odds-ratio = 1,02 y 1,01, respectivamente).

El análisis de la regresión logística muestra que la insatisfacción corporal ($p < 0,001$; OR = 1,02; CI: 1,01 a 1,03) junto con una elevada ansiedad rasgo ($p = 0,001$; OR = 1,01; CI: 1,01 a 1,03) incrementan el riesgo de perpetuar la obesidad y son los dos síntomas que mejor discriminan los paciente con o sin obesidad severa.

Discusión

Se sabe que la ansiedad, la depresión y los trastornos de alimentación interfieren en el tratamiento de la obesidad^{22,23,24}. La comparación entre las dos muestras indica que los jóvenes con obesidad severa eran, en promedio, nueve meses mayores que los adolescentes con sobrepeso-obesidad leve-moderada, y presentaban más sintomatología que ellos. En consonancia con investigaciones anteriores, el 12% de los jóvenes con

Tabla III

Regresión lineal utilizando las escalas de ansiedad estado-rasgo y depresión para predecir los síntomas de trastornos de alimentación (EDI-2) en adolescentes con sobrepeso-obesidad y con obesidad severa; R cuadrado corregida (R²), coeficiente de estimación (β), análisis de varianza y s.e.

		Sobrepeso-Obesidad				Obesidad severa			
	EDI-2	R ²	β	t	p	R ²	β	t	p
Ansiedad estado	Ineficacia	0,27	0,52	6,98	0,001				
	Insatisf. corporal	0,23	0,48	6,25	0,001				
	Ascetismo	0,17	0,42	5,21	0,001				
Ansiedad rasgo	Inseg. social	0,23	0,28	2,46	0,015				
	Concie. introceptiva	0,22	0,48	6,19	0,001	0,18	0,43	5,69	0,001
	Bulimia	0,10	0,33	4,02	0,001	0,17	0,42	5,54	0,001
	Desc. interpersonal	0,11	0,34	4,14	0,001	0,10	0,33	4,13	0,001
	Obs. delgadez					0,11	0,35	4,39	0,001
Depresión	Obs. delgadez					0,12	0,35	4,48	0,001
	Bulimia	0,13	0,38	4,56	0,001	0,12	0,36	4,55	0,001
	Concie. introceptiva	0,24	0,50	6,51	0,001	0,16	0,40	5,21	0,001
	Desc. interpersonal	0,15	0,39	4,77	0,001	0,16	0,40	5,21	0,001
	Ascetismo	0,24	0,50	6,48	0,001				
	Ineficacia	0,14	0,38	4,67	0,001				
	Insatisf. corporal	0,20	0,45	5,72	0,001				
	Inseguridad social	0,20	0,45	5,74	0,001				

obesidad severa presentaban ansiedad rasgo, un 11% depresión, más de la mitad presentaban insatisfacción con su peso y su figura y un 42% estaban obsesionados con adelgazar. Dentro de la literatura pediátrica, la obesidad se asocia a una mayor presencia de ansiedad y depresión^{6,25,26} y a más problemas psicopatológicos^{27,28} principalmente en la obesidad crónica⁸. En cuanto a los trastornos de alimentación, la mayoría de estos estudios sugieren que los jóvenes con obesidad presentan más trastornos de alimentación¹³, más insatisfacción corporal^{29,30}, más atracones³¹ y, en general, están más descontentos con su peso³².

Los resultados de este estudio sugieren que las conductas relacionadas con los trastornos de alimentación son, en parte, explicadas por la mayor presencia de síntomas de ansiedad y de depresión, tanto en jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada como en jóvenes con obesidad severa. Ambos grupos muestran dificultades para establecer relaciones interpersonales satisfactorias y, lo que es más importante, tienden a confun-

dir los estados emocionales con la sensación de hambre y saciedad, y, como consecuencia, a paliar la ansiedad comiendo. En los jóvenes con obesidad severa la depresión y la ansiedad rasgo se presentan como una tendencia estable de la persona a percibir las situaciones como amenazadoras que puede deberse a una mayor cronificación de los problemas, lo que es consistente con otros estudios que han encontrado mayores problemas psicopatológicos en obesidad severa⁷. Sin embargo, los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada responden ansiosamente de manera reactiva a situaciones en las que se sienten ineficaces o insatisfechos con su imagen corporal. Esto nos lleva a suponer que estos jóvenes, que presentan una predisposición a comer en exceso y cuando se encuentran en un entorno familiar obesógeno tienen mayor tendencia a paliar la ansiedad comiendo.

Por último, nos planteamos qué síntomas discriminan mejor entre jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada u obesidad severa en base a la ansiedad, la

Tabla IV

Análisis de regresión logística utilizando los síntomas de los trastornos de alimentación (EDI-2), la depresión y los síntomas de ansiedad estado-rasgo para predecir el estado de peso de los adolescentes con sobrepeso-obesidad (n = 131) o con obesidad severa (n = 144)

				95% Intervalo Confianza	
	Variables	β	Wald test (z-ratio)	Odds ratio	
Paso 1	Insatisfacción Corporal	0,02	12,22**	1,03	1,01
	Ansiedad rasgo	0,02	8,93*	1,02	1,03
	Constante	-2,83	23,03	0,06	

*p < 0,01; **p < 0,001.

depresión o los trastornos de alimentación. Los resultados indican que la insatisfacción corporal junto con una elevada ansiedad rasgo incrementan el riesgo de perpetuar la obesidad y son los dos síntomas que mejor discriminan los pacientes con o sin obesidad severa. Aunque el papel de la ansiedad ya ha sido detectado como variable relacionada con los trastornos de alimentación, nuestros datos destacan que es la ansiedad rasgo (tendencia relativamente estable de la persona a percibir las situaciones como amenazadoras) la que incrementa sustancialmente el riesgo de perpetuar la obesidad en jóvenes. Mientras que la ansiedad estado (sentimientos subjetivos de tensión y aprensión que pueden variar con el tiempo y fluctuar en intensidad) no alcanza un valor predictor en la explicación del IMC de los jóvenes con obesidad severa. A diferencia de otros autores que señalan la presencia de depresión y, concretamente, la baja autoestima como precursora de los trastornos de alimentación^{15,11}.

Los datos de este estudio ponen de relieve la naturaleza y la gravedad de la obesidad en jóvenes y tiene importantes implicaciones en el tratamiento de la obesidad. Del conjunto de resultados se destaca que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada u obesidad severa presentan altos niveles de psicopatología. En particular los jóvenes con obesidad severa presentaron en su conjunto más insatisfacción corporal y ansiedad rasgo que los jóvenes con sobrepeso-obesidad leve-moderada. Es por todo ello que creemos que el mejor momento para una intervención psicológica es en la fase de sobrepeso-obesidad leve-moderada. Estos resultados ayudan al diseño de estrategias eficaces en el manejo de la obesidad, en particular en la incorporación de la insatisfacción corporal y la ansiedad rasgo como componentes críticos en las intervenciones de pediatría para la gestión del peso, ya que inciden en el desarrollo de la obesidad y actúan como barrera para impedir disminuir de peso. En ambos grupos habría que enseñarles a identificar correctamente las señales de hambre y saciedad y a saber diferenciarlas de los estados emocionales negativos (ansiedad, preocupación, tristeza...), tal y como otros autores han señalado^{33,34}.

Dado que la literatura sobre obesidad pediátrica sigue avanzando, habrá cada vez más estudios sobre potenciales factores individuales que sean susceptibles de ser modificables. La evaluación y tratamiento de la insatisfacción corporal y la ansiedad rasgo de los jóvenes con obesidad en el contexto de la intervención pediátrica deben ayudar a comprender mejor el funcionamiento psicológico³⁵. Los resultados de este estudio deben ser considerados en el contexto de sus limitaciones. Como se ha señalado, esta es una muestra clínica en la que se ha reconocido la importancia de evaluar los aspectos psicológicos de los adolescentes que estaban siendo atendidos en el hospital pediátrico para un programa de tratamiento de la obesidad. Futuras investigaciones son fundamentales para comprender mejor si estas características individuales de un grupo seleccio-

nado son extrapolables a jóvenes con obesidad en población general.

Por último, la naturaleza transversal de este estudio limita nuestra capacidad para extraer conclusiones de causalidad o direccionalidad. El uso de diseños longitudinales y prospectivos es importante para avanzar en esta esfera. El seguimiento del desarrollo de la obesidad y el funcionamiento psicosocial a lo largo del tiempo debe permitir aclarar mejor las características personales potencialmente modificables para la promoción de un peso saludable.

A pesar de estas limitaciones, nuestros datos se añaden a la creciente literatura sobre el tema que señala una importante asociación entre sintomatología ansioso-depresiva en la obesidad^{4,6,25}. Nuestros hallazgos indican que los síntomas de insatisfacción corporal y ansiedad rasgo en la adolescencia aumentan el riesgo de perpetuar la obesidad. Por esta razón sugerimos que los programas de prevención de la obesidad consideren la evaluación de estos síntomas como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad y que específicamente se controle la ansiedad estado para que no se cronifique y se organice como rasgo de personalidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración a todo el equipo de la Unidad de Obesidad del Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Sant Juan de Dios (Barcelona).

Referencias

1. Zchrisson HD, Vendul-Kjelsas E, Götestam KG, Mykletun A. Time Trends in Obesity and Eating Disorders. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 673-80.
2. Irving LM, Neumark-Sztainer D. Integrating the Prevention of Eating Disorders and Obesity: Feasible or Futile? *Prev Med* 2002; 34: 299-309.
3. Franko DL, Striegel-Moore RH, Thompson D, Schreiber GB, Daniels SR. Does adolescent depression predict obesity in black and white young adult women? *Psychol Med* 2005; 35: 1505-13.
4. Goodman E, Whitaker RC. A Prospective Study of the Role of Depression in the Development and Persistence of Adolescent Obesity. *Pediatrics* 2002; 110: 497-504.
5. Lumeng JC, Gannon K, Cabral HJ, Frank DA, Zuckerman B. Association Between Clinically Meaningful Behavior Problems and overweight in Children. *Pediatrics* 2003; 112: 1138-45.
6. BeLue R, Francis LA, Colaco B. Mental Health Problems and Overweight in a Nationally Representative Sample of Adolescents: Effects of Race and Ethnicity. *Pediatrics* 2009; 123: 697-702.
7. Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Obesity and Psychiatric Disorder: Developmental Trajectories. *Pediatrics* 2003; 111: 851-9.
8. Jáuregui-Lobera I, López-Polo IM, Montaña-González MT, Morales-Millán MT. Percepción de la obesidad en jóvenes universitarios y pacientes con trastornos de la conducta alimentaria. *Nutr Hosp* 2008; 23: 226-33.

9. Guisado JA, Vaz FJ, López-Ubor JJ, Rubio MA. Características clínicas y pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida tras la cirugía bariátrica. *Nutr Hosp* 2001; 16: 170-4.
10. Decaluwé V, Braet C. The cognitive behavioural model for eating disorders: a direct evaluation in children and adolescents with obesity. *Eat Behavior* 2005; 6: 211-20.
11. Pine DS, Goldstein RS, Wolk S, Wissman MM. The Association between Childhood Depression and Adulthood Body Mass Index. *Pediatrics* 2009; 107: 1049-56.
12. Allen KL, Byrne SM, La Puma M, McLean N, Davis EA. The onset and course of binge eating in 8- to 13-year-old healthy weight, overweight and obese children. *Eat Behav* 2008; 9: 438-46.
13. Becker CB, DeViva JC, Zayfert C. Eating disorder symptoms among female anxiety disorder patients in clinical practice: The importance of anxiety comorbidity assessment. *J Anxiety Disor* 2004; 18: 255-74.
14. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G et al. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes* 2008; 32: 192-200.
15. Goodman E, Whitaker RC. A Prospective Study of the Role of Depression in the Development and Persistence of Adolescent Obesity. *Pediatrics* 2002; 110: 497-504.
16. Saldaña C. Trastornos de atracón y obesidad. *Nutr Hosp* 2002; 17: 55-9.
17. Simon J, Schmidt U, Pilling S. The health service use and cost of eating disorder. *Psychol Med* 2005; 35: 1543-51.
18. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R. WHO. Child Growth Standards. *Acta Paediatrica*. 2006; 450: S1-S104. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/index.html> (consultado el 12 de mayo del 2009).
19. Garner DM. Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2). Madrid: TEA Ediciones; 1998.
20. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo (STAI). Madrid: TEA Ediciones; 2002.
21. Kovacs, M. Cuestionario de Depresión Infanto-juvenil. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
22. Courtney EA, Gamboz J, Johnson JG. Problematic eating behaviors in adolescents with low self-esteem and elevated depressive symptoms. *Eat Behav* 2008; 9: 408-14.
23. Goossens L, Braet C, Van Vlierderghe L, Mels S. Weight parameters and pathological eating as predictors of obesity treatment outcome in children and adolescent. *Eat Behav* 2009; 10: 71-3.
24. Barlow SE, Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007; 120: S164-S192.
25. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007; 120: S193-S228.
26. Lohman BJ, Stewart S, Gundersen C, Garasky S, Eisenmann. Adolescent Overweight and Obesity: Links to Food Insecurity and individual, Maternal, and Family Stressors. *J Adolesc Health* 2009; 1-8.
27. Berrocal C, Ruiz MA. Trastorno por sobreingesta compulsiva. Validez de la diferenciación entre el síndrome completo y parcial. *Int J Clin Health Psych* 2002; 2: 407-24.
28. Reilly JJ, Metheven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, Kelnar CJH. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 748-52.
29. Doyle AC, Goldsmith A, Huang C, Winzelberg AJ, Taylor CB, Wilfley DE. Reduction of Overweight and Eating Disorder Symptoms via the Internet in Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *J Adolesc Health* 2008; 43: 172-9.
30. Lunner K, Werthem EH, Thompson JK, Paxton SJ, McDonald F, Halvaarson KS. A Cross-Cultural Examination of Weight-Related Teasing, Body Image, and Eating Disturbance in Swedish and Australian Samples. *Int J Eat Disord* 2000; 28: 430-5.
31. Pope HG, Lalonde JK, Pindyck LJ, Walsh T, Bulik CM, Crow SC, McElroy SL, Rosenthal N, Hudson JI. Binge Eating Disorder: A Stable Syndrome. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2181-3.
32. Allen KL, Byrne SM, La Puma M, McLean N, Davis EA. The onset and course of binge eating in 8- to 13-year-old healthy weight, overweight and obese children. *Eat Behav* 2008; 9: 438-46.
33. Stice E, Akutagawa D, Gaggan A, Agras WS. Negative Affect Moderates the Relation Between Dieting and Binge Eating. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 218-29.
34. Stice E, Presnell K, Spangler D. Risk Factors for Binge Eating Onset in Adolescent Girls: A 2-Year Prospective Investigation. *Health Psychol* 2002; 21: 131-8.
35. Zeller MH, Reiter-Purtill J, Modi AC, Gutzwiller J, Vannatta K, Davies WH. Controlled Study of Critical Parent and Family Factors in the Obesogenic Environment. *Obesity* 2007; 15: 127-36.

Original

Equation to estimate body weight in elderly Mexican women using anthropometric measurements

M.^a F. Bernal-Orozco^{1,2}, B. Vizmanos^{1,2}, C. Hunot¹, M. Flores-Castro^{3,4}, D. Leal-Mora^{3,4}, A. Cells² and J. D. Fernández-Ballart⁵

¹UDG-CA-454, Laboratorio de Evaluación del Estado Nutricio. Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil, División de Disciplinas Clínicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. México. ²Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. México. ³Servicio de Geriatria. OPD Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara. México. ⁴Departamento de Clínicas Médicas, División de Disciplinas Clínicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara. México. ⁵Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat Rovira i Virgili. Reus. España.

Abstract

Introduction: Body weight is useful for many medical and nutritional procedures. When it is difficult or impossible to measure body weight in hospitalized/institutionalized elderly, it can be estimated through equations based on anthropometry generated in other countries, although their validity in other contexts has been poorly studied.

Objectives: To create and validate an equation for estimating body weight for both, hospitalized and nursing home residents Mexican elderly women (institutionalized) using anthropometric measurements.

Methods: A validation study was carried out in elderly women (≥ 60 years old), admitted to the Geriatrics Service of the Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" during February-April 19th ($n = 43$) and April 20th-June 2005 ($n = 29$), and elderly women residing in three nursing homes in the Metropolitan Area of Guadalajara evaluated during June 2003-June 2004 ($n = 23$). Subjects were weighed using a scale which was adapted to their clinical situation and were anthropometrically assessed. In the first sample, we generated a new equation using multiple regression analyses. Then, the equation was validated in the other two samples. We also estimated weight using Chumlea's equations: in all samples, estimated and actual weights were compared between each other through a paired t-test. A $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: Mean ages in each sample were: 84.3 ± 7.3 , 84.4 ± 9.1 , and 84.2 ± 8.5 years, respectively. Mean actual weights were: 48.2 ± 13.5 , 48.1 ± 10.1 , and 55.0 ± 12.3 kg, respectively. The resulting equation was: estimated

ECUACIÓN PARA ESTIMAR PESO CORPORAL EN ANCIANAS MEXICANAS A PARTIR DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Resumen

Introducción: El peso corporal es útil para llevar a cabo diversos procedimientos médicos y nutrimentales. Cuando se dificulta o es imposible medir el peso corporal en ancianos hospitalizados/institucionalizados, se puede estimar a partir de ecuaciones basadas en antropometría, generadas en otros países, aunque su validez en otros contextos ha sido poco estudiada.

Objetivos: Crear y validar una ecuación para estimar peso corporal, tanto en ancianas hospitalizadas, como institucionalizadas en asilos, usando medidas antropométricas.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de validación en ancianas (≥ 60 años), admitidas al Servicio de Geriatria del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" en el periodo Febrero-Abril 19 ($n = 43$) y Abril 20-Junio 2005 ($n = 29$), y ancianas residentes de tres asilos en la Zona Metropolitana de Guadalajara evaluadas en el periodo Junio 2003-Junio 2004 ($n = 23$). Los sujetos fueron pesados utilizando una báscula adaptada a su situación clínica y se les realizó una evaluación antropométrica. Con la primera muestra, generamos una nueva ecuación mediante análisis de regresión múltiple. Después, la ecuación se validó en las otras dos muestras. Asimismo, se estimó el peso mediante las ecuaciones de Chumlea: en todas las muestras, se compararon los pesos estimados con el real mediante un t-test pareado. Se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

Resultados: El promedio de edad para cada muestra fue: 84.3 ± 7.3 , 84.4 ± 9.1 , y 84.2 ± 8.5 años, respectivamente. El promedio de peso fue: 48.2 ± 13.5 , 48.1 ± 10.1 , y 55.0 ± 12.3 kg, respectivamente. La ecuación resultante fue: peso estimado = $(1.599 \times \text{altura talón-rodilla}) + (1.135 \times \text{circunferencia media de brazo}) + (0.735 \times \text{circunferencia de pantorrilla}) + (0.621 \times \text{pliegue cutáneo tricipital}) - 83.123$ ($R^2 = 0.896$, $p < 0.001$). En las mujeres hospitalizadas no se encontraron diferencias estadísticamente

Correspondence: Barbara Vizmanos Lamotte.
Universidad de Guadalajara.
Centro Univ. Ciencias Salud. División Disciplina Clínicas.
Dpto. Repr. Humana.
Hospital 320, 1ª planta.
44280 Guadalajara. Jalisco. México.
E-mail: bvizmanos@yahoo.com.mx

Recibido: 10-IX-2009.
Aceptado: 14-XI-2009.

weight = (1.599* knee height) + (1.135* mid arm circumference) + (0.735*calf circumference) + (0.621* tricipital skinfold thickness) - 83.123 ($R^2 = 0.896$, $p < 0.001$). In hospitalized women, there were no significant differences between estimated and actual weight (sample 1: $D-0.02 \pm 4.3$ kg, $p = 0.976$; sample 2: $D-0.7 \pm 4.2$ kg, $p = 0.352$). In female nursing homes residents (institutionalized women) weight was significantly overestimated (1.9 ± 3.2 kg $p < 0.01$), but the mean difference was smaller than the ones found using Chumlea's equations.

Conclusions: The developed equation predicted accurately hospitalized elderly women's body weight in our context. In institutionalized elderly women, weight was significantly overestimated. It would be useful to derive equations for different settings. *u*als who present normal body weight.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:648-655)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4508

Key words: *Body weight and measures. Anthropometry. Elderly.*

Introduction

In older adults, body weight measurement is vital for assessing nutritional status,¹ for estimating resting energy expenditure,² and for designing and following up a nutrition care process, since body weight is a measure of the quantity of body fluids and tissues. Any change on body weight denotes also a variation in body constituents, like fat mass or lean mass¹. Besides, body weight in older adults is very important in medication dose assignment, especially for those older patients with immobility syndrome, pressure ulcers, hip fractures, among other conditions. Therefore, the measurement of body weight is a tool for an early identification of elderly persons at nutritional risk, allowing us to improve the quality of their care.

In spite of the importance of measuring body weight, it has been reported that this variable is not recorded for more than 20% of elderly patients with mobility problems in hospitals due to difficulties or to the impossibility of measuring it.³⁻⁵ When it is not possible to measure body weight by the conventional way, other accurate methods can be used, such as specialized scales for nonambulatory patients. Nevertheless, due to their cost they are very unusual, especially in developing countries' public hospitals, which give medical treatment to people with low income and frequently without medical insurance.

There are other alternative methods, like self-reporting and the use of equations, as those created by Chumlea and colleagues.⁴ These equations are based on anthropometric variables considered as indicators of weight components or body composition (arm and calf circumferences, subscapular skinfold thickness, knee-height). In Mexico and in other countries, these equations are widely used to assess body weight in elderly subjects.

significativas entre los pesos estimados y el real (muestra 1: $D-0.02 \pm 4.3$ kg, $p = 0.976$; muestra 2: $D-0.7 \pm 4.2$ kg, $p = 0.352$). En las ancianas residentes de asilos (mujeres institucionalizadas) el peso se sobreestimó de manera significativa (1.9 ± 3.2 kg $p < 0.01$), aunque el promedio de las diferencias fue menor que el encontrado con las ecuaciones de Chumlea.

Conclusiones: La ecuación desarrollada estimó de manera precisa el peso corporal de las ancianas hospitalizadas en nuestro contexto. En mujeres institucionalizadas, el peso fue sobreestimado de manera significativa. Sería útil derivar ecuaciones para diferentes contextos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:648-655)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4508

Palabras clave: *Peso corporal y mediciones. Antropometría. Adulto mayor. Ancianos.*

However, in Italy⁶ and China⁷ these and other American equations do not estimate accurately body weight of the elderly, and equations for their respective populations have been proposed.

In our case, the need to analyze the precision of body weight estimation by equations, came up during the fieldwork of a study that was carried out in elderly residents of three nursing homes in the Metropolitan Area of Guadalajara (data not published). It was not possible to evaluate body weight in almost half ($n = 28$) of all residents ($n = 61$) because they could not move and special scales were not available. When we used Chumlea's equations to predict body weight, we found significant differences between actual and estimated body weights in women, but in men there were fewer differences. For that reason, we decided to analyze the utility of creating a specific equation for this population, especially for women.

Objectives

The aims of the study are: 1) to create an equation to estimate body weight for hospitalized elderly women; 2) to validate the equation in the same setting; and 3) to validate it in female nursing homes residents, in the Metropolitan area of Guadalajara, Mexico. Our hypothesis is that a new equation could estimate female older adults' body weight more accurately than equations created in another context.

Subjects

Convenience sample, divided into three different groups or sample, for this validation study.

Table I
Equations to predict body weight in elderly from anthropometric variables (Chumlea, 1988)

Equation		Equations to predict body weight (kg)	
Women		Men	
Chumlea I	$(MAC \times 1.63) + (CC \times 1.43) - 37.46$	$(MAC \times 2.31) + (CC \times 1.50) - 50.10$	
Chumlea II	$(MAC \times 0.92) + (CC \times 1.50) + (SST \times 0.42) - 26.19$	$(MAC \times 1.92) + (CC \times 1.44) + (SST \times 0.26) - 39.97$	
Chumlea III	$(MAC \times 0.98) + (CC \times 1.27) + (SST \times 0.40) + (KH \times 0.87) - 62.35$	$(MAC \times 1.73) + (CC \times 0.98) + (SST \times 0.37) + (KH \times 1.16) - 81.69$	

MAC = Mid-Arm Circumference; CC = Calf Circumference; SST = Subscapular Skinfold Thickness; KH = Knee-Height.

To create a new equation, we included all elderly women (60 years and older) admitted to the Geriatrics Service of the "Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde", between February 1st and April 19th 2005 (sample 1). The second criterion of inclusion was that they had to be assessed during the first 72 hours after their admission. We excluded patients with edema, amputated limbs, severe fractures, fragile health status and those with cognitive disorders and whose information could not be confirmed by their caregiver or by a family member. A total of 43 elderly women were included (mean age: 84.3 ± 7.3 years; mean real weight: 48.2 ± 13.5 kg).

To validate the equation in the same setting, we assessed another group of hospitalized elderly women (sample 2), from April 20th to June 30th 2005, following the same inclusion/exclusion criteria. We included 29 elderly women (mean age: 84.4 ± 9.1 ; mean real weight: 48.1 ± 10.1 kg).

To validate the equation in another setting, we used data from a group of elderly women institutionalized in three nursing homes (private and semi-private) in Guadalajara city, assessed from June 2003 to June 2004 (sample 3). The same exclusion criteria were used. The sample included 23 subjects (mean age: 84.2 ± 8.5 years; mean real weight: 55.0 ± 12.3 kg).

Measurements

In the hospital setting, all eligible subjects were weighed in fasting conditions, with a dry diaper and wearing only a hospital gown. Weight was measured in supine position with a 100-kg capacity Iderna beam scale (0.125 kg of precision), hung from a 400-lb capacity Sunrise Medical lift (Series G33827, model C-H2A). Anthropometric variables were measured in the following order, using the procedures described in the literature: knee height (KH),⁸ calf circumference (CC),⁹ mid-arm circumference (MAC), tricipital skinfold thickness (TST) and subscapular skinfold thickness (SST).¹⁰

For the nutritional assessment of the institutionalized women, the same evaluator had filled out the identification sheets and measured the anthropometric variables of each subject as described before. In this stage, weight was measured following the technique

described by Lohman¹¹ using a 160-kg capacity Torino scale (0.1 kg of precision).

Statistical analyses

To obtain the equation for estimating body weight, we began looking for simple linear regressions of each of the independent variables: age, KH, CC, MAC, TST and SST, against weight (the dependent variable). Then, we did a stepwise multiple linear regressions with weight as the dependent variable. We included the independent variables progressively, according to the association found in the simple linear regression (from greatest to least), in order to obtain the model which best predicted weight, and therefore, the equation to predict body weight. Once the equation was obtained, we estimated body weight of each subject with this equation and with those from Chumlea and colleagues⁴ (table I). Mean differences between estimated and actual weight were calculated and a paired t-test was used to identify the significant differences between each pair of values.

In order to validate the new equation, both in sample 2 and 3, we first compared the anthropometric characteristics of the validation samples with the characteristics of the first group of hospitalized women, by an unpaired t-test. Then, body weights were estimated using our equation and Chumlea's equations, and these estimated body weights were compared with actual weights by a paired t-test. All statistical analyses were performed using SPSS version 10 for Windows. Level of significance was set at $p < 0.05$.

Ethical statement

Subjects and their families or caregivers were assured of the confidentiality of the data recorded from the study. They were also assured that if they decided not to participate, their hospital care would not be affected.

All procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration. For both studies (hospitalized and institutionalized women), ethical approval was obtained from the local Ethical Committee (*Comités de Ética y Bioseguridad del Centro Uni-*

Table II
Simple linear regressions between actual weight and anthropometric variables in elderly women hospitalized from february to april 19th (n = 43)

Independent variables	Regression coefficient (kg)	Standard error	R ²	p value
MAC (cm)	2.408	0.187	0.803	<0.001
TST (mm)	1.634	0.137	0.776	<0.001
CC (cm)	2.943	0.333	0.660	<0.001
SST (mm)	1.301	0.221	0.459	<0.001
KH (cm)	2.208	1.172	0.080	0.067
Age (years)	-0.149	0.288	0.007	0.607

Weight as dependent variable.

MAC = Mid-Arm Circumference; TST = Tricipital Skinfold Thickness; CC = Calf Circumference; SST = Subscapular Skinfold Thickness; KH = Knee-Height.

versitario de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Guadalajara). Subjects signed the consent form. To include subjects with cognitive disorders, we asked family members for their consent, and verified all information obtained with their family or care-givers.

Results

For generating the equation, we performed simple regressions between actual weight and each independent variable (table II). As seen in the table, the order of variables according to their association with weight is: MAC, TST, CC, SST, KH and age (the last two being non-significant).

Table III shows the results of the stepwise multiple linear regressions. The best prediction model included the variables MAC, KH, TST and CC (R² = 0.896, p < 0.001).

The resulting equation was:

Estimated weight = (1.599 x KH) + (1.135 x MAC) + (0.735 x CC) + (0.621 x TST) - 83.123.

Table III
Multiple linear regressions model with "stepwise" method to estimate body weight in hospitalized elderly women from february 1st to april 19th (n = 43)

Variables	Regression coefficient (kg)	Standard error	p value
Constant	-83.123		
MAC (cm)	1.135	0.358	0.003
KH (cm)	1.599	0.425	0.001
TST (mm)	0.621	0.254	0.019
CC (cm)	0.735	0.307	0.022

R² = 0.896; p < 0.001

Weight as dependent variable.

KH = Knee-Height; CC = Calf Circumference; MAC = Mid-Arm Circumference; TST = Tricipital Skinfold Thickness.

The difference between estimated and actual weights was statistically different when we used Chumlea's equations (between -3.7 and -5.4 kg), while with the equation generated in this context, the mean difference was -0.02 ± 4.2 kg (no statistically significant) (see Sample 1 in table IV).

For validation in the same setting, we show in table V, the comparison of anthropometric variables between both hospitalized samples. No statistically significant differences were observed, except in KH.

When we compared estimated-actual weight using Chumlea's equations, we found statistically significant

Table IV
Differences between estimated and actual weight in hospitalized (samples 1 and 2) and institutionalized (sample 3) elderly women

Equation	Estimated body weight (kg) ^a	Difference between estimated-actual weight (kg)	p value
Sample 1 (n = 43)^b			
Chumlea I	44.6 (12.6)	-3.7 (5.3)	<0.001
Chumlea II	44.4 (11.7)	-3.9 (5.6)	<0.001
Chumlea III	42.8 (11.3)	-5.4 (5.1)	<0.001
New equation	48.2 (12.7)	-0.02 (4.3)	0.976
Sample 2 (n = 29)^c			
Chumlea I	41.5 (11.8)	-6.6 (4.5)	<0.001
Chumlea II	42.4 (11.4)	-5.7 (4.6)	<0.001
Chumlea III	41.7 (10.5)	-6.3 (3.6)	<0.001
New equation	47.3 (11.2)	-0.7 (4.2)	0.352
Sample 3 (n = 23)^d			
Chumlea I	50.8 (12.2)	-4.2 (3.5)	<0.001
Chumlea II	50.7 (11.9) ^e	-4.0 (3.6)	<0.001
Chumlea III	50.4 (11.6) ^e	-4.3 (3.5)	<0.001
New equation	57.0 (11.8)	1.9 (3.2)	<0.01

p values obtained by paired t-test.

^aMean (standard deviation).

Mean actual body weight (standard deviation):

^bSample 1: 48.2 (13.5) kg.

^cSample 2: 48.1 (10.1) kg.

^dSample 3: 55.0 (12.3) kg.

^eWomen n = 21, mean actual body weight = 54.7 (12.7) kg.

Table V
Comparison of anthropometric variables between the three samples

Variables	Sample 1 (n = 43)	Sample 2 (n = 29)	Sample 3 (n = 23)
Age (years)	84.3 (7.3) ^a	84.4 (9.1)	84.2 (8.5)
Weight (kg)	48.2 (13.5)	48.1 (10.1)	55.0 (12.3)
KH (cm)	45.7 (1.7)	46.5 (2.2)*	48.1 (1.6)
CC (cm)	27.4 (3.7)	26.7 (3.2)	31.4 (4.3)
MAC (cm)	26.3 (5.0)	25.0 (4.6)	26.6 (4.3)
TST (mm)	13.8 (7.2)	13.1 (7.3)	15.8 (5.9)
SST (mm)	12.6 (7.0)	13.1 (7.4)	12.4 (5.4) ^b

KH = Knee-Height; CC = Calf Circumference; MAC = Mid-Arm Circumference; TST = Tricipital Skinfold Thickness; SST = Subscapular Skinfold Thickness.

Unpaired-test Sample 1 vs Sample 2, and Sample 1 vs Sample 3: all p values are > 0.05, except for *.

*KH between Sample 1 and 2, p < 0.05.

^aMean (standard deviation).

^bn = 21.

differences (between -5.7 and -6.6 kg). On the other hand, when we used the new equation, the mean difference between estimated-actual weights was -0.7 ± 4.2 kg. This difference was not statistically significant (see sample 2 in table IV).

For validation in the nursing homes, we compared the anthropometric characteristics of this sample with the characteristics of the first group of hospitalized women (table V), we did not find statistically significant differences (samples 1 and 3).

When actual and estimated weights were compared, the new equation suggested significantly overestimated weight by an average of 1.9 kg. However, this difference was smaller than those obtained with Chumlea's equations (between -4 and -4.3 kg) (see sample 3 in table IV).

Discussion

Equations to predict body weight in elders based on Caucasian populations in the USA, did not estimate accurately the weight of our hospitalized and institutionalized elderly women. They significantly underestimated weight, with mean differences between -3.7 and -6.6 kg. On the other hand, the new equation, when applied in a hospital setting (samples 1 and 2), estimated body weight quite closely to the actual values, with differences of less than 1 kg. However, when we applied our equation to institutionalized elderly women, we found that although weight was significantly overestimated by nearly 2 kg, this difference was less than those obtained using Chumlea's equations.

The methodology used in the present study, differs somewhat from the previous published studies on this topic.^{4,6,7} We expose briefly, the only three previous studies found, including their methods in order to iden-

tify the processes used to accomplish these analyses, as well as their eventual attributes and limitations. In 1988, Chumlea and colleagues⁴ generated equations for estimating body weight of the elderly in the USA, and these equations were later promoted widely in other countries. The sample used for generating the equations consisted of 105 men and 123 women living in Ohio, aged 65 to 104, who were able to walk unassisted. Anthropometric measurements were taken by two team members who had been trained in the technique. Equations were developed for men and for women using several multiple regression analyses. Weight was the dependent variable, and the independent variables were MAC and CC (Chumlea I); MAC, CC and SST (Chumlea II) and MAC, CC, ST and KH (Chumlea III). The authors suggested that the four-variable equation should be used as it had the best predictive value ($R^2 = 0.90$ for women, and $R^2 = 0.85$ for men).

To verify the validity and accuracy of their equations, they subsequently selected a cross-validation sample of 11 men and 9 women aged 65 to 99, institutionalized in four nursing homes in Ohio, unable to walk and with no cognitive deterioration. Anthropometric variables were measured by the same two members described before. The equation that best predicted body weight was Chumlea II (20.3 ± 4.9 kg, n = 5). Chumlea III estimated less accurately body weight (-1.9 ± 3.8 kg, n = 3).

The final sample (clinical-validation sample) consisted of 3 men and 14 women aged 62 to 99, institutionalized in five nursing homes in Texas, and bedridden. In this case, body weight was not measured, but requested from health professionals' last reports. The best prediction for these women was given by Chumlea I (4.6 ± 8.4 kg, n = 14), while Chumlea III was again the less accurate equation (5.1 ± 8.3 kg, n = 14). There are some methodological differences between Chumlea's study and ours: number of assessors, types of samples for validation, selection of variables for equation, and statistical analyses. It is important to notice that Chumlea's equations were an important scientific contribution to the clinical practice. Therefore, it is crucial to verify their precision in another context due to the anthropometric differences that may exist between elderly Americans and other populations. We are not questioning the validity of these equations; alternatively, we encourage re-analyzing and adapting them in different contexts.

However, we only found two studies that have generated specific equations for estimating weight in particular populations. In Italy, nine years after Chumlea's study, Donini and colleagues⁶ verified the validity of these equations in an Italian population. These authors concluded that Chumlea's equations were inaccurate for the elderly Italian population. Later, they carried out another study¹ where they selected a random sample of ambulatory elderly people (60 and older) in the province of Rome (172 women aged 72.8 ± 8 years and

113 men aged 73.4 ± 8 years). They measured weight, height, KH, TST, SST, bicipital skinfold, suprailiac skinfold, waist circumference, MAC and CC. Then, they selected only those with a significant association for a stepwise multiple linear regression model ($R^2 = 0.83$ for women and 0.89 for men). The variables included in the model were the same as those included in Chumlea's study. Next, they estimated the weight of the subjects using the formula and applied a paired *t*-test to compare estimated and actual weight. Authors found that the differences between actual and estimated weights were 0.28 ± 0.04 kg in men ($p = 0.41$) and -0.09 ± 0.036 kg in women ($p = 0.85$).

In the present study, we followed approximately the same Donini and colleagues' methodological sequence for constructing an equation,¹ although they did found SST to have predictive value, as in Chumlea's study. Nevertheless, they also did further analyses to measure the precision of their equations, calculating the coefficient of variation, which measures the spread of the differences between estimated and actual weight (standard deviation of the difference between actual and estimated weight divided by mean difference). This coefficient was also calculated by Chumlea and colleagues in their study. Another measure of predictive value used, was pure error (PE) which measures the discrepancy between observed and estimated values in the dependent variable and which was then compared with squared residual error of the model.

In China, Jung and colleagues⁷ found that the equations proposed by the American Dietetic Association for persons aged 60 to 80 which included only KH and MAC¹¹ were not applicable to a group of hospitalized and institutionalized elderly (200 women, 100 men). Therefore, they generated their own set of equations for men and women using multiple regression analysis, incorporating only KH and MAC ($R^2 = 0.81$ for men and 0.82 for women). However, the authors did not subsequently apply the equation in their population to analyze the differences between actual and estimated weight. There are several differences between our methodology and that used in the Chinese study: they did not explain how they had selected the variables included in their multivariate model. Their sample was larger than ours but they did not compare estimated vs. actual weights. On the other hand, the anthropometric characteristics of their population were somewhat similar to those of ours; however, KH mean value was slightly less in the Chinese women (45.75 ± 2.09 cm) so we can infer that our sample may have been somewhat taller.

It should be noted that the coefficients of the variables included in the models vary between equations. This is important, because it may be used to infer which body component (skeletal structure, given by KH; body fat, given by skinfolds and circumferences; lean body mass, also given by circumferences, especially of the calf) is most related to weight.^{1,4} In the case of Jung and colleagues, the variable with the greater coefficient

in their equation was MAC,⁶ as in Chumlea I⁴ and that proposed by Donini and colleagues.¹ CC had the greatest coefficient in the Chumlea II and III equations.⁴ In contrast, in our equation, KH had the greater coefficient. Now, although Jung and colleagues proposed that age should be included in equations to estimate weight, because of changes in body composition at this stage of life,⁶ neither our study nor the Donini study¹ found age to have a significant association with weight, whether independently or in interaction with other variables.

It is important to notice that we selected institutionalized and hospitalized elderly because they have particular health, socioeconomic and emotional status, which could have an impact on their nutritional status. Although the three samples did not show anthropometric differences between each other, institutionalized subjects showed greater mean anthropometric values. There are in this context, environmental differences (notably, in the socioeconomic level) between the hospitalized and the institutionalized elderly, which could explain why the equation was not as accurate in the latter group as in the former. The population used for generating the equation was hospitalized in a university charity hospital and had low socioeconomic and educational levels, according to their clinical record. This population could have been exposed in their past to food shortages, and probably also to nutrient deficiencies, so their anthropometric development may be different from a population with a higher socioeconomic status, such as older adults institutionalized in private and semi-private nursing homes as analyzed in the final validation group in the present study.

Also, the hospitalized group of elderly has probably different sociodemographic characteristics (very low income and education level, extreme poverty, lack of social security, among other things) from the rest of hospitalized elderly in Guadalajara, either in public or private hospitals.

The utilization of the new equation for clinical purposes should be validated in a representative sample. Nevertheless, this contribution proves that equations generated from a specific population are not always applicable to all contexts.

In addition, in spite of the lack of statistical representativeness, the characteristics of the settings from where the sample was obtained are worthy to be considered. They represent in fact, two different populations living in the same urban context: the hospital's patients are, as mentioned, people of few economic resources, which would represent the precarious conditions of a specific population in Guadalajara. On the other hand, the nursing homes, selected randomly from a list of elderly institutions, represent the living conditions from an average non precarious person in the same city.

We believe and suggest that different equations should be constructed for elderly patients in different settings: living in the community, institutionalized or

hospitalized, where there are, certainly, different socioeconomic characteristics.

It is important to mention that no more studies have been found in the literature that might question the validity of equations to estimate weight in the elderly in different countries for which they were created. Nevertheless, there are many studies that question the validity of equations to estimate height in different contexts with different populations, or that even propose their own equations.^{7,12-25} It is surprising to find that these studies, which measure the validity of equations that compare the estimated height with a measured height used as a standard, have proliferated when it is well-known that there is not a reliable height measurement for an elderly subject due to the numerous spine deformities that a person can suffer with aging. It is more feasible and reliable to have a reference standard to compare the estimated weight, although there are few studies have questioned, in different contexts, the validity of equations to predict body weight.

Conclusions

The equation developed from a local population estimated the body weight of our hospitalized and institutionalized female Mexican elderly better than equations generated in a North American population, which are used around the world. This study illustrates the procedures and shows the importance and usefulness of generating equations for estimating body weight from anthropometric variables for elderly patients, in different settings and socioeconomic groups. As doing so, the precision of the estimates is improved, therefore, we can develop more accurate diagnoses, better nutritional interventions and improving the care's quality in elderly subjects.

Acknowledgements

First, we thank all the women who willingly and cheerfully helped us through their participation as subjects.

We also would like to thank the Geriatricians from the Geriatrics Service at the Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" for their support in the performance of this study. Likewise, we would like to thank nurse Gabriel Orozco Fierros, who constantly helped us to carry out the evaluation in the elderly hospitalized patients in a correct manner. In addition, we thank the authorities of the nursing homes Residencia Otoño Dorado, Casa de los Abuelos and Estancia Alejandrina, all in Guadalajara, Mexico, for their cooperation and for allowing us to give them feedback in behalf of the elderly.

We also thank Margaret Schoreder, Daniel Nelson and Claudia Hernández for their support in translating the paper and Yolanda Fabiola Márquez Sandoval and

Liliana Martínez-Lomelí, for their important support in revising it.

This study was supported by a predoctoral grant from the "CONACYT" (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) for MFBO, to study the "Doctorado en Ciencias de la Salud Pública" in Universidad de Guadalajara.

None of the authors have any conflict of interest regarding this manuscript.

References

1. Donini LM, de Felice MR, de Bernardini L, Ferrari G, Rosano A, de Medici M, Cannella C. Body weight estimation in the Italian elderly. *J Nutr Health Aging* 1998; 2: 92-5.
2. Weijls PJ, Kruizenga HM, van Dijk AE, van der Meij BS, Langius JA, Knol DL et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in adult outpatients and inpatients. *Clin Nutr* 2008; 27: 150-7.
3. Guenter PA, Moore K, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Body weight measurement of patients receiving nutritional support. *J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6: 441-3.
4. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 564-8.
5. Correia MITD, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19: 823-5.
6. Donini LM, De Felice MR, De Bernardini L, Ferrari G, Rosano A, de Medici M, Cannella C. Applicabilité à une population italienne âgée des formules de prédiction du poids et de la taille. *Age et Nutrition*. 1997; 8: 104.
7. Jung MY, Chan MS, Chow VS, Chan YT, Leung PF, Leung EM et al. Estimating geriatric patient's body weight using the knee height caliper and mid-arm circumference in Hong Kong Chinese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13: 261-4.
8. Frisancho AR. Methods and Materials. In Frisancho AR, editor. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. 4th edition Michigan: The University of Michigan Press; 1993, pp. 9-30.
9. Lee RD, Nieman DC. Assessment of the hospitalized patient. In Lee RD, Nieman DC, editors. Nutritional Assessment. 2nd edition US: McGraw-Hill; 1996, pp. 289-331.
10. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. Estándares internacionales para la valoración antropométrica. 1ª ed. Sur África; 2001.
11. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. 1st edition Illinois: Human kinetics Books; 1988.
12. American Dietetic Association. Manual of clinical dietetics. 5ª ed. Illinois: 1996.
13. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee stature for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 116-20.
14. Chumlea WC, Guo S. Equations for predicting stature in white and black elderly individuals. *J Gerontology* 1992; 47: M197-203.
15. Guo S, Wu X, Vellas B, Guigoz Y, Chumlea WC. Prediction of stature in the French elderly. *Age et Nutrition* 1994; 3: 169.
16. Myers S, Tagicuchi S, Yu M. Stature estimated from knee height in elderly Japanese Americans. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 157-60.
17. Zhang H, Hsu-Hage BHH, Wahlqvist ML. The use of knee height to estimate maximum stature in elderly Chinese. *J Nutr Health & Aging* 1998; 2: 84-8.
18. Bermúdez OI, Becker EK, Tucker KL. Development of sex-specific equations for estimating stature of frail elderly Hispanics living in the northeastern United States. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 992-8.

19. Bermúdez OI, Tucker KL. Uso de la altura de rodilla para corregir la talla de ancianos de origen hispano. *Arch Latinoam Nutr* 2000; 50: 42-7.
20. Li ETS, Tang EKY, Wong CYM, Lui SSH, Chan VYN, Dai DLK. Predicting stature from knee height in Chinese elderly subjects. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2000; 9: 252-5.
21. Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, Cervantes-Sandoval A, Correa-Muñoz E, Vargas-Guadarrama LA. Equations for predicting height for elderly Mexican Americans are not applicable for elderly Mexicans. *Am J Hum Biol* 2002; 14: 351-5.
22. Hickson M, Frost G. A comparison of three methods for estimating height in the acutely ill elderly population. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 13-20.
23. Shahar S, Pooy NS. Predictive equations for estimation of stature in Malaysian elderly people. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12: 80-4.
24. Ritz P. Validity of measuring knee-height as an estimate of height in diseased French elderly persons. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 386-8.
25. Palloni A, Guend A. Stature prediction equations for elderly Hispanics in Latin American countries by sex and ethnic background. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 804-10.
26. Van Lier AM, Roy MA, Payette H. Knee height to predict stature in North American Caucasian frail free-living elderly receiving community services. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 372-9.

Original

Accuracy of sagittal abdominal diameter as predictor of abdominal fat among Brazilian adults: a comparison with waist circumference

G. Duarte Pimentel^{1,2}, K. C. Portero-McLellan^{1,3}, N. Maestá¹, J. E. Corrente⁴ and R. C. Burini¹

¹Center of Metabolism in Exercise and Nutrition (CeMENutri), Sao Paulo State University/UNESP. Department of Public Health. Botucatu/SP, Brazil. ²Federal University of Sao Paulo/UNIFESP. Department of Physiology. São Paulo/SP, Brazil. ³Pontificia Catholic University/PUC. Nutrition School. Campinas/SP-Brazil. ⁴Sao Paulo State University/UNESP. Department of Statistics. Botucatu/SP, Brazil.

Abstract

Aim: We aim was to compare the sagittal abdominal diameter (SAD) with waist circumference (WC) as a predictor of central obesity among adults and to identify the sensitivity and specificity of the best cut-off point for SAD.

Methods: A cross-sectional study of 266 Brazilians adults (euthrophic and overweight), aged 31-84 years old, of which 89 men and 177 women, was carried out. Anthropometric measurements such as SAD, weight, height, waist and hip circumferences, waist and hip ratio, body mass index, body fat percentage were performed. Receiver Operating Characteristics (ROC) curve was used to identify the sensitivity and specificity of the best cut off point for SAD as a predictor of central obesity. Statistical analysis were considered significant with a value of $p < 0.05$.

Results: The SAD measurement was positively correlated with WC for both genders, although stronger among overweight and obesity women ($r = 0.71$; $p < 0.001$ and $r = 0.79$; $p < 0.001$, respectively) than men. ROC curves identified the best cut-off points for SAD of 23.1 cm and 20.1 cm for men and women (96% and 85% sensitivity, 86% and 84% specificity, respectively).

Conclusion: SAD measurement may be used as an anthropometric tool to identify central obesity among women for presenting adequate sensitivity and specificity.

(Nutr Hosp. 2010;25:656-661)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4507

Key words: Visceral fat. Obesity. Sagittal abdominal diameter. Waist circumference. Anthropometry.

PRECISIÓN DE DIÁMETRO ABDOMINAL SAGITAL COMO PREDICTOR DE LA GRASA ABDOMINAL EN BRAZILEÑOS ADULTOS: UNA COMPARACIÓN CON LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA

Resumen

Objetivo: Nuestro objetivo es comparar el diámetro abdominal sagital (DAS) con la circunferencia de la cintura (CC) como predictor de la obesidad central entre los adultos y para determinar la sensibilidad y la especificidad de la mejor punto de corte para el DAS.

Métodos: Estudio transversal de 266 adultos brasileños (eutróficos y con sobrepeso), de entre 31-84 años de edad, de los cuales 89 hombres y 177 mujeres, se llevó a cabo. Las medidas antropométricas como la DAS, peso, talla, circunferencia de la cintura y cadera, relación cintura-cadera, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal se llevaron a cabo. Receiver Operating Characteristics (ROC) curva se utilizó para determinar la sensibilidad y la especificidad del mejor punto de corte para el DAS como predictor de la obesidad central. El análisis estadístico se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: La medición del DAS se correlacionó positivamente con CC para ambos sexos, aunque más fuerte entre las mujeres con sobrepeso y obesidad ($r = 0,71$, $p < 0,001$, $r = 0,79$, $p < 0,001$, respectivamente) que los hombres. De curvas ROC identificado las mejores puntos de corte para el DAS de 23.1 cm y 20.1 cm para los hombres y mujeres (96% y el 85% de sensibilidad, 86% y el 84% de especificidad, respectivamente).

Conclusión: La medición DAS puede ser utilizada como una herramienta antropométrica para identificar la obesidad central entre las mujeres para la presentación de la sensibilidad y especificidad adecuadas.

(Nutr Hosp. 2010;25:656-661)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4507

Palabras clave: Grasa visceral. Obesidad. Diámetro abdominal sagital. Circunferencia de la cintura. Antropometría.

Correspondence: Gustavo Duarte Pimentel.
Federal University of São Paulo (UNIFESP).
Department of Physiology.
CEP: 04023-062 São Paulo, Brazil.
E-mail: gupimentel@yahoo.com.br

Recibido: 9-IX-2009.
Aceptado: 16-XI-2009.

Introduction

Visceral obesity is associated with metabolic abnormalities that increase risk of cardiovascular diseases¹. Computed tomography and magnetic resonance imaging are gold standard technique, provide methods to estimate the visceral obesity, however are expensive and little used in clinical practice.²⁻³

Several studies suggesting that high waist circumference (WC) can identify individuals susceptible to insulin resistance and hypertension.⁴⁻⁵ However, the reliability of this measure in people with visceral obesity has been questioned⁶ by these individuals appear “tummy apron”. Thus, sagittal abdominal diameter (SAD) was proposed as alternative for evaluate the body fat distribution,⁷ specifically intra-abdominal.^{8,9} SAD is a measure simple anthropometric, because it has show better correlation with insulin resistance than body mass index (BMI), WC, and waist-hip circumference (WHR).¹⁰

The identification of the cut-off point of SAD measurement for the determination of visceral fat has been few documented by studies.^{9,11-12} In the Brazil, only a study determined the cut-off points for the SAD by using the Receiver Operating Characteristics (ROC) curves with good sensitivity and specificity.⁹ In this like, ROC curves has been extensively utilized in studies of health and medicine area to examine the quality of the method. In other words, it is good quality when the ROC curve to get near to 1.00.¹³⁻¹⁵

Whereas most metabolic processes are mediated by the visceral fat deposition and that the evaluation of the SAD is very important to quantify the prediction of the risk factors of morbidity and mortality. Based on this, the present work aims to compare the SAD with WC as a predictor of central obesity among Brazilian adults and to identify the sensitivity and specificity of the best cut-off point for SAD.

Methods

Subjects and methods

Descriptive and cross-sectional study was conducted from February 2007 to April 2008 in patients screened clinically for lifestyle change program (LSCP) “Mexa-se Pro-Saúde”. Were evaluated 266 patients (177 female and 89 male) with mean age 62.5 ± 10.3 yrs and BMI 28.0 ± 5.0 kg/m². All the participants signed the free prior informed consent designed according to the n° 196/96 on “Research involving human beings, from the Health Board of the Ministry of Health” approved (n° 170/2005) by the Ethics Committee of Sao Paulo State University (UNESP, Brazil).

Body composition

In the assessment of body composition were performed, body weight, height, WC, hip circumference,

WHR, and SAD. All the measurements were checked by trained nutritionists. Body weight and height were taken followed by BMI calculation and classified according to criteria established by the literature.¹⁶⁻¹⁷ Measuring of body weight was done in platform anthropometric scales (Filizola®) and measuring of body height was done by a portable estadiometer (SECA®), according to the norms described by Heyward & Stolarczyk.¹⁶

WC was measured between the last rib and iliac crests¹⁸ and hip-circumference (HC) at the largest circumference on trochanters,¹⁶ after the two measures was calculate the WHR, and for all measurements was used inelastic tape (TBW® Importadora Ltda).

The body fat percentage (%BF) was calculated from the resistance value (ohm) informed by BIA (Biodynamics® 450 model) and subsequent application in the equations recommended by the literature.¹⁹ For classification of BF% were utilized as normal values from 15 to 25% (men) and 20 to 35% (women).²⁰ In order to reduce possible changes in water status, the study participants were demanded to follow these recommendations: avoid drinking alcoholic beverages as well as caffeine for 24 hours before the test, food fasting for 4 hours before the test, avoid intense exercising for at least 12 hours before the test, and let know about the use of medicine based on diuretics (in this case, the participants were not submitted to the test). The mensuration occurred with individuals in supine position, wearing only shorts and no metal accessories, away from any element that could cause electric current leakage, thus not interfering with the measurement of electric voltage. The electrodes were put at the back of the right hand and right foot, with the red and black terminals in the proximal and distal positions, respectively.¹⁶

The SAD was measured with a portable, sliding beam, abdominal caliper (Holtain, Ltd.; Dyfed, Wales, UK). The caliper’s upper arm was brought down to just above an abdominal mark made midway between the iliac crests, a location that approximates to the L4-L5 interspace. The subject was asked to inhale and exhale gently, and the arm of the caliper was brought down to touch the abdominal mark without compression (fig. 1).

Statistical analysis

Data are presented as means and standard deviations. Within each sex group, normality of the distribution was tested for all the variables studied using the Kolmogorov-Smirnov test. We used the multiple regression and partial correlation unadjusted and adjusted for BMI between SAD and other anthropometric variables (age and demographics). Comparisons of age and all anthropometric variables between genders were performed using unpaired Student’s t-test (specific for two independent samples).

Using the diagnosis of the WC to detect change or not adiposity, was made a ROC curves^{13,15} taking

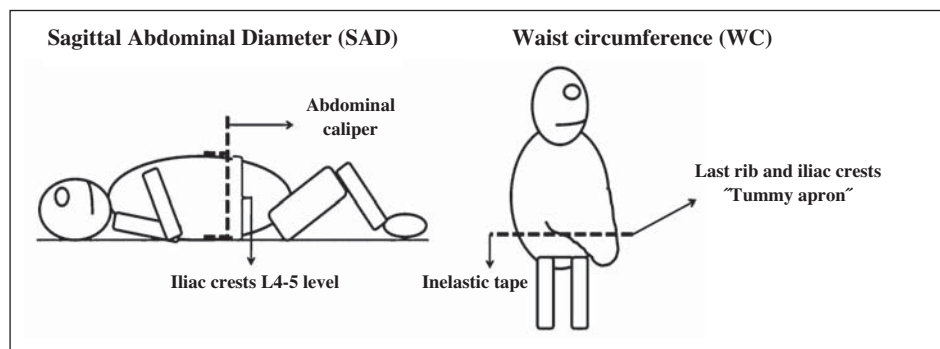


Fig. 1.—Measurement of the SAD in a supine subject and WC in a standing subject.

Table I
Characteristics of the study sample

	Male (n = 89)	Female (n = 177)	p value†
Age (years)	65.1 ± 9.4	61.2 ± 10.6	0.003
Weight (kg)	78.1 ± 16.8	69.9 ± 14.1	0.001
Height (m)	1.68 ± 0.07	1.56 ± 0.06	0.000
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 4.4	28.5 ± 5.3	0.005
WC (cm)	97.5 ± 12.6	94.8 ± 11.4	NS
HC (cm)	97.9 ± 6.3	103.9 ± 10.8	0.000
WHR	0.97 ± 0.09	0.92 ± 0.06	0.000
SAD (cm)	22.6 ± 3.4	22.0 ± 3.3	NS
BF (%)	29.5 ± 6.3	35.9 ± 7.0	0.007

BMI: Body Mass Index, WC: Waist Circumference, HC: Hip Circumference, WHR: Waist-Hip Circumference, SAD: Sagittal Abdominal Diameter, BF: Body Fat, NS: Not Significant.

†: p < 0.05 vs male.

account of the diagnosis with values of the SAD, thereby the obtaining the cut-off point of SAD was obtained with higher sensitivity and specificity produced to detect the alteration in the SAD from the WC, where adopted for men (WC < 102 cm) and for women (WC < 88 cm), in other words, high sensitivity corresponds to high negative predictive value and is the ideal property of a “rule-out” test and high specificity corresponds to high positive predictive value and is the ideal property of a “rule-in” test. Thus, SAD values were estimated for both men and women and the cut-off point that produced the best combination of sensitivity and specificity was selected as the most appropriate value of the SAD in predicting visceral adiposity (WC < 88 cm for men) and (WC < 102 cm for women).

All statistical analyses and ROC curves were performed by using SPSS for WINDOWS (version 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL). P < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The general characteristics of the subjects studied are shown in table I. The measurements of WC and SAD did not differ between the genders although

women had higher BMI (p = 0.005), WHR (p < 0.001) and %BF (p = 0.007) values.

In table II, it is possible to observe that the anthropometric measurements as well as body composition were positively correlated to the ones of SAD and WC for both men and women. SAD had a strong correlation to WC (r = 0.84) and WHR (r = 0.39). After the BMI adjustment, the correlation of SAD with the variables weight (r = 0.83), height (r = 0.50), HC (r = 0.87) and %BF (0.87) were stronger.

This study showed that for both sexes the eutrophic and overweight subjects have a strong correlation of SAD with WC. Yet, when the obese subjects are evaluated, only women have some correlation between SAD and WC measurements (r = 0.79; p < 0.01). When there is a subsection of the sample in subjects with normal WC and high WC, both sexes show strong correlation between SAD and BMI (table III).

Figure 2 shows the cut-off points for SAD that correspond to altered WC (considering risks when WC > 102 cm for men and > 88 cm for women), that is, 23.1 for men and 20.1 for women. In addition, such figure also shows the respective values of SAD sensitivity and specificity, which were 96% and 86% for men, and 85% and 84% for women, respectively.

Discussion

This study is the second one carried out in Brazil which determines the cut-off points of SAD through the ROC curve as a discriminator of visceral adiposity in both men and women. By analyzing the ROC curve it was possible to check that the SAD is an efficient method for predicting the accumulation of abdominal fat, and it showed to be better and more sensitive than the usual and simple WC measurement. Another benefit of measuring SAD would be that such measurement is made while the subject is lying down, which avoids that subcutaneous fat overlaps the abdominal fat, fact that can be observed in obese subjects who have a “tummy apron” (fig. 1).

A strong and significant positive correlation between the SAD measurements and the indicators of body adiposity (BMI, WC, HC, WHR and %BF) is

Table II
Relationship between SAD and WC with the anthropometric variables, adjusted or unadjusted by BMI

	Sagittal abdominal diameter			Waist circumference		
	All (n = 266)	Male (n = 89)	Female (n = 177)	All (n = 266)	Male (n = 89)	Female (n = 177)
	UN/A	UN/A	UN/A	UN/A	UN/A	UN/A
Weight (kg)	0.78/0.83	0.76/0.91	0.84/0.91	0.79/0.83	0.75/0.91	0.82/0.91
Height (m)	0.12/0.50	NS/0.28	NS/NS	0.18/NS	0.25/0.28	NS/0.22
BMI (kg/m ²)	0.82/-	0.89/-	0.95/-	0.79/-	0.82/-	0.85/-
WC (cm)	0.84/0.79	0.93/0.81	0.99/0.85	-	-	-
HC (cm)	0.69/0.87	0.82/0.75	0.99/0.89	0.71/0.80	0.66/0.79	0.81/0.87
WHR	0.39/0.16	NS/0.50	0.99/NS	0.61/0.80	0.85/0.79	0.49/0.87
SAD (cm)	-	-	-	0.84/0.79	0.77/0.81	0.88/0.85
BF (%)	0.54/0.87	0.64/0.89	0.83/0.89	0.57/0.86	NS†/0.84	0.72/0.88

BMI: Body Mass Index, WC: Waist Circumference, HC: Hip Circumference, WHR: Waist-Hip Ratio, SAD: Sagittal Abdominal Diameter, BF: Body Fat, UN: Unadjusted; A: Adjusted by BMI.

†r = 0.61; p = 0.058 (NS: not significant).

observed in several studies on populations of different countries.^{3,9-10,21-28} Nevertheless, few studies determined the cut-off points for SAD using the ROC curve, which is considered the best method for this analysis.²⁹ Among such studies, there is a Brazilian one carried out with healthy individuals of both sexes which compared the SAD to the computed tomography (19.3 cm and 20.5 cm were considered limit values in women and men with sensitivity of 85% and 83% and specificity of 77% and 82%, respectively)⁹. Our study identified the larger cut-off points for women and men (< 20.1 cm and < 23.1 cm, respectively) considering that most of the population studied was overweight and obese.

In the present study, the mean SAD value did not differ between men and women, but it is important to highlight that the correlation between SAD and WC was more strongly related among overweight and

obese women. The correlation becomes weaker and less statistically significant when it evaluates obese men (table III). Thus, SAD for evaluating central adiposity should be used preferentially in women.

Like the present study, Zamboni et al. (1998)³⁰ observed a stronger correlation among the variables which quantified the visceral adiposity after the BMI adjustment. Nevertheless, a research carried out in eutrophic and overweight elders found that the predictors of body-fat distribution are associated to cardiovascular risk factors regardless the BMI adjustment.⁷

The most relevant and important study for nutritional epidemiology is the American cohort one which evaluated 101,765 adults.²⁴ In this study was observed that those subjects who had altered BMI were more likely to have altered SAD in both sexes (Odds ratio-OR: 1.14 to 1.19 for men and OR: 1.13 to 1.22 for women). Preliminary research of our group has showed that subjects who had altered SAD were also 2.5 times likely to have altered WC. For those subjects who had altered BMI, the risk for SAD above normality was even higher OR: 7.99 times.³¹

Pouliot et al. (1994)³² carried out a study with men and women that demonstrated metabolic abnormalities (atherogenic profile) when the SAD values are above 25 cm or the WC is above 100 cm. Both WC and SAD are anthropometric predictors of the body fat distribution that better correlate to the predictors of cardiovascular risks in elders. Although, the studies shows that WC is considered a good body adiposity measure, recently the SAD is better than WC, because is highly associated to the insulin resistance, dyslipidemia, inflammation, hypertension, sudden death risk and erectile dysfunction.^{10,27,28,32-34} Therefore, in those subjects who have "tummy apron" (obesity) suggesting to use SAD and the WC for subjects eutrophic or overweight without obesity. In this like, Stevens et al.³⁵ sug-

Table III
Relationship between SAD vs WC, according to the nutritional status and SAD vs BMI, according to the normal or high WC

SAD x WC		
	Male r (p value)	Female r (p value)
Eutrophic (BMI < 24.9 kg/m ²)	0.34 (p < 0.04)	0.58 (p < 0.00)
Overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m ²)	0.68 (p < 0.00)	0.71 (p < 0.00)
Obesity (BMI > 30.0 kg/m ²)	0.48 (NS)	0.79 (p < 0.00)
SAD x BMI		
Waist circumference (normal)	0.68 (p < 0.00)	0.55 (p < 0.00)
Waist circumference (high)	0.72 (p < 0.00)	0.79 (p < 0.00)

SAD: Sagittal Abdominal Diameter, WC: Waist Circumference, BMI: Body Mass Index, NS: Not Significant.

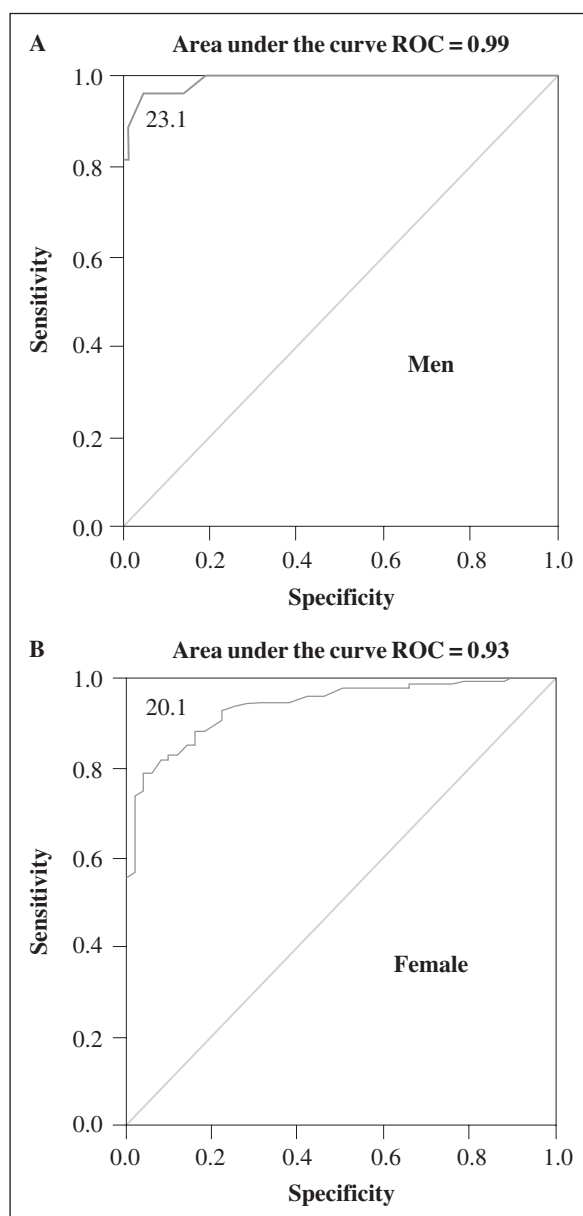


Fig. 2.—ROC curve to identify the optimal cut-off point for SAD with the WC of men (A). Sensitivity and specificity (96% and 86%, respectively) for the cut-off point 23.1 cm and to identify the optimal cut-off point for SAD with the WC of female (B). Sensitivity and specificity (85% and 84%, respectively) for the cut-off point 20.1 cm.

gesting that measures of fat distribution such as SAD and WC are more highly correlated with cardiovascular disease risk factors and diabetes than BMI.

Including subjects with different ages ranging from adults to elders represents one of the limitations of the present study once it may be tendentious and biased concerning its results. However, as commented previously the determination of the SAD cut-off points for identifying central adiposity was done through an appropriate high-quality approach (ROC curve). Besides, the simultaneous analysis of sensitivity and specificity was an important anthropometric predictor for evaluating the population studied.

Conclusion

SAD is a good predictor of central adiposity in adults. In addition to this, it is significantly associated to other anthropometric measurements which evaluated body composition and body fat distribution. The cut-off points identified for SAD had high sensitivity and specificity, which shows that this method is appropriate for quantifying central adiposity, preferably in women.

Acknowledgements

The authors are supported by grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Brazil) and Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq, Brazil).

References

1. Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayomi B. Abdominal obesity explains the positive rural-urban gradient in the prevalence of the metabolic syndrome in Benin, West Africa. *Nutr Res* 2009; 29 (3):180-9.
2. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17 (4): 187-96.
3. Kullberg J, Below VC, Lönn L, Lind L, Ahlström H, Johansson L. Practical approach for estimation of subcutaneous and visceral adipose tissue. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27: 148-53.
4. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-29F.
5. Hasselmann MH, Faerstein E, Werneck GL, Chor D, Lopes CS. Associação entre circunferência abdominal e hipertensão arterial em mulheres: Estudo Pró-Saúde. *Cad Saúde Pública* 2008; 24 (5): 1187-91.
6. Nordhamn K, Södergren E, Olsson E, Karlström B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obesity* 2000; 24 (5): 652-7.
7. Turcato E, Bosello O, Di Francesco V, Harris TB, Zoico E, Bisoli L et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. *Int J Obesity* 2000; 24 (8): 1005-10.
8. Hwu C-M, Hsiao C-F, Sheu WHH, Pei D, Tai T-Y, Quattermous T et al. Sagittal abdominal diameter is associated with insulin sensitivity in Chinese hypertensive patients and their siblings. *J Hum Hypertension* 2003; 17 (3): 193-8.
9. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AMO, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (6): 980-6.
10. Risérus U, Arnlöv J, Brismar K, Zethelius B, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 2041-6.
11. Valsamakis G, Chetty R, Anwar A, Banerjee AK, Barnett A, Kumar S. Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med* 2004; 21 (12): 1339-45.
12. Lemieux S, Prud'hormme D, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Anthropometry correlates to changes in visceral

- adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (7): 618-24.
13. Zhou XH, McClish DK, Obuchowski NA. Statistical methods in diagnostic medicine. John Wiley & Sons Inc, 2002.
 14. Silva AC, Gattass M, Carvalho PCP. Diagnosis of Solitary Lung Nodule Using Texture and Geometry in Computerized Tomography Images: Preliminary Results. *IEEE Latin America Transactions*. 2004; 2 (2): 75-80.
 15. Martínez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saude Col* 2003; 11 (1): 7-31.
 16. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1.ed. Barueri: São Paulo, 2000.
 17. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization; 1998.
 18. IDBDTSM-I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (Supl. 1): 1-28.
 19. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47 (1): 7-14.
 20. Bray G. Na approach to the classification and evaluation of obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN. Obesity. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992, pp. 294-308.
 21. Petersson H, Daryani A, Risérus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Card Diabetol* 2007; 6 (10): 1-7.
 22. Öhrvall M, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obesity* 2000; 24 (4): 497-501.
 23. Kooy KVD, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br J Nutr* 1993; 70 (1): 47-58.
 24. Iribarren C, Darbinian JA, Lo JC, Fireman BH, Go AS. Value of the sagittal abdominal diameter in coronary heart disease risk assessment: Cohort study in a large, multiethnic population. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (12): 1150-9.
 25. Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Bunker CH, Kriska AM. Relationships among body composition measures in community-dwelling older women. *Obesity* 2006; 14 (2): 244-51.
 26. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004; 110 (18): 2781-5.
 27. Empana JP, Ducimetiere P, Balkau B, Jouven X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 2007; 28 (9): 1149-54.
 28. Frenhani PB, Pimentel GD, Portero-McLellan KC, Burini RC. Sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat, insulin resistance, dyslipidemia and inflammation in overweight Brazilian adults. *Clin Nutr Suppl* 2008; 3 (Supl. 1): 126.
 29. Fletcher RH, Fletcher S, Wagner-RS EH. Epidemiologia Clínica: bases científicas da conduta médica. Porto Alegre: ARTMED, 1989, p. 312.
 30. Zamboni M, Turcato E, Armellini F, Zivelonghi A, Santana H, Bergano-Andreis IA et al. Sagittal abdominal diameter as a practical predictor of visceral fat. *Intern J Obesity* 1998; 22 (7): 655-60.
 31. Pimentel GD, Takahashi MM, Marsola FC, Manda RM, Rinaldi AEM, Maestá N, Burini RC. Influência demográfica na predição de gordura corporal de adultos pelo diâmetro abdominal sagital. VIII Jornada de Nutrição da UNESP de Botucatu, 2008. [In portuguese].
 32. Poulliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A et al. Waist circumference and sagittal abdominal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73 (7): 460-8.
 33. Guzzaloni G, Minocci A, Marzullo P, Liuzzi A. Sagittal abdominal diameter is more predictive of cardiovascular risk than abdominal fat compartments in severe obesity. *Int J Obes* 2009; 33 (2): 233-8.
 34. Riedner CE, Rhoden EL, Ribeiro EP, Fuchs SC. Central obesity is an independent predictor of erectile dysfunction in older men. *J Urol* 2006; 176 (4 Pt 1): 1519-23.
 35. Stevens J, McClain JE, Truesdale KP. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity. *Int J Obes* 2008; 32 (Supl. 3): S60-6.

Original

Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre

A. Pérez¹, C. Murillo², R. Hernández² y H. A. Herrera¹

¹Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Laboratorio de Evaluación Nutricional. Universidad Simón Bolívar. ²Laboratorio de Evaluación Nutricional. Universidad Simón Bolívar. Venezuela.

Resumen

Objetivo: Evaluar antropométricamente el estado nutricional materno a través de indicadores sencillos como la circunferencia media del brazo (CMB), muslo medio (CMM) y pantorrilla (CP), para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total, en gestantes del segundo y tercer trimestre.

Metodología: Se evaluaron 76 gestantes entre los 18 y 40 años de edad, de comunidades suburbanas de los municipios Baruta y El Hatillo, Venezuela. Las variables antropométricas estudiadas fueron: peso, talla, CMB, CMM, CP, pliegues del tríceps (Ptri), bíceps (Pbic), subescapular (Pse), muslo medio (PMM) y pantorrilla (PP), que permitieron la construcción de indicadores de masa y cantidad de grasa corporal total.

Resultados: Las CMM y CP se modificaron del segundo al tercer trimestre de embarazo, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los valores promedio de la CMB, no presentaron significancia estadística entre los trimestres evaluados, ni en el área grasa del brazo, pero sí en el área grasa del muslo y de la pantorrilla lo que de forma indirecta pudiera explicar los cambios observados en las circunferencias de estos miembros entre los trimestres evaluados.

Conclusiones: Las circunferencias de los miembros inferiores (muslo medio y pantorrilla), sean probablemente las variables que puedan ser utilizadas para la valoración del estado nutricional antropométrico materno, ya que permiten predecir los cambios en el componente graso, y por tanto en la composición corporal de las gestantes.

(Nutr Hosp. 2010;25:662-668)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4467

Palabras clave: Circunferencias. Masa corporal. Grasa corporal. Embarazo. Venezuela.

CIRCUMFERENCES TO EVALUATE CHANGES IN BODY MASS AND AMOUNT OF TOTAL FAT OF WOMEN IN SECOND AND THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

Abstract

Objective: To evaluate the maternal nutritional state through simple anthropometric indicators as middle-arm circumference (MAC), half thigh (HTC) and calf (CC), to value changes in the body mass and quantity of total fat, in women on second and third pregnancy trimester.

Methodology: A sample of 76 pregnant aged between 18 and 40 years, from suburban communities of the municipalities Baruta and The Hatillo, Venezuela were evaluated. Weigh, height, MAC, HTC and CC, besides triceps, biceps, subscapular, half thigh and calf skinfolds were measured that allowed the construction of indicators of mass and quantity of total body fat.

Results: The HTC and CC showed differences ($p < 0.05$) between second and third pregnancy trimester. Average values of MAC presented no statistical significance among the evaluated trimesters, neither the arm fat area, but the thigh fat area and calf what could explain the differences observed in the circumferences of these members among the evaluated trimesters.

Conclusions: Circumferences of inferior members (half thigh and calf), probably be the variables that can be used for evaluate the anthropometric nutritional maternal status, allow to predict the possible changes in the fat component, and therefore in the body composition of pregnant.

(Nutr Hosp. 2010;25:662-668)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4467

Key words: Circumferences. Body mass. Body fat. Pregnancy. Venezuela.

Correspondencia: Rosa Hernández.

Universidad Simón Bolívar. Edificio Básico 1, piso 2.
Laboratorio de Evaluación Nutricional, Ofic. 228.
Valle de Sartenejas, Baruta, Edo Miranda.
8900 Caracas, Venezuela.
E-mail: rahernan@usb.ve

Recibido: 4-IX-2008.

Revisado: 29-VII-2009.

Aceptado: 18-VIII-2009.

Introducción

Las mediciones antropométricas permiten evaluar el estado nutricional de la gestante y predecir como afrontará el desgaste fisiológico y nutricional que el embarazo implica. Muchos estudios realizados en esta área fueron enfocados en relacionar el estado nutricional materno con la aparición de complicaciones durante embarazo, ya sea por la condición de sobrepeso en donde existe un riesgo 2 a 6 veces mayor de diabetes gestacional que en eutróficas, así como mayor riesgo de hipertensión arterial, preeclampsia, complicaciones post operatorias, Apgar bajo y macrosomía; contribuyendo al incremento de la mortalidad infantil, además se ha asociado el sobrepeso en el post parto con riesgo de sufrir enfermedades crónicas en una etapa posterior. Por otra parte, la desnutrición materna (tanto pregestacional como gestacional) tiene consecuencias graves para el neonato, dadas por la elevada incidencia de bajo peso al nacer, incremento de la tasa de mortalidad neonatal, retardo o detención del crecimiento y riesgo de déficit psicomotor¹.

Considerando que la evaluación nutricional debe comprender la relación peso-estatura a través del IMC así como el conocimiento de la composición corporal (masas magra y grasa), es necesario estar en la búsqueda de indicadores antropométricos que puedan reflejarla de una mejor manera, dado que el IMC tiene sus limitaciones con respecto a esto, pues aunque la correlación que este tiene con la estatura es baja, aun es significativa. Así mismo, está asociado con la masa magra y con la proporcionalidad corporal, que según la evidencia científica, fragilizan la utilización de el IMC con respecto a la grasa corporal. Por esta razón, cuestionar la utilidad del IMC en la evaluación antropométrica es crucial, por lo que resulta de vital importancia el utilizar otras variables como las circunferencias y pliegues cutáneos en la evaluación de la gestante, que pueden ser utilizados como valores absolutos o en ecuaciones de regresión u otras que permitan reflejar mejor la composición corporal, en especial la masa grasa en la gestante en los dos últimos trimestres del embarazo.

De acuerdo a esto, el objetivo del estudio es evaluar antropométricamente el estado nutricional materno durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, a través de indicadores sencillos como las circunferencias de brazo, muslo medio y pantorrilla y su asociación con el estado nutricional materno y caracterizar la variabilidad de la cantidad de grasa corporal materna e identificar las variables e indicadores antropométricos que se modifican en los trimestres evaluados.

Materiales y métodos

Grupo de Estudio. Es un estudio transversal de tipo descriptivo. Se evaluaron gestantes con edades comprendidas entre 18 y 40 años de edad, en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en comunidades subur-

banas de los municipios Baruta y El Hatillo y en los ambulatorios pertenecientes a dichas comunidades en el Estado de Miranda, Venezuela, en el período comprendido entre octubre de 2006 a junio del 2007. Se evaluaron en total 95 embarazadas, de las cuales, al aplicar los criterios de exclusión el grupo se redujo a 76 gestantes (50% para cada trimestre respectivamente).

Recolección de datos. Se utilizó un formulario diseñado por el Laboratorio de Evaluación Nutricional de la Universidad Simón Bolívar (USB) para el proyecto FONACIT N° G2005000404 “Estado nutricional y seguridad alimentaria en comunidades suburbanas de los municipios Baruta y El Hatillo” ejecutado por la USB, el Centro de Investigaciones Nutricionales Antropológicas y de la Salud (CINAS) y la Universidad Central de Venezuela. Se recolectaron datos personales, de salud, hábitos psicobiológicos, alimentarios, registro de actividad física y de la evaluación antropométrica. De la población objeto de estudio del proyecto, se recolectó el grupo de gestantes para la realización del presente trabajo y se seleccionaron las variables a investigar. Todas las gestantes que participaron en el estudio firmaron un consentimiento por escrito previa información de la evaluación antropométrica. El proyecto así como el protocolo de recolección de información fue revisado y aprobado por el comité de Bioética del Fondo nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT).

Criterios de exclusión. Menores de 18 años o mayores de 40 años, edad ginecológica menor de 4 años, gestantes con menos de 12 semanas de gestación. Gestantes que por condiciones clínicas (edema aparente) que dificulten realizar la evaluación antropométrica, gestación múltiple.

Entrenamiento y estandarización. Todas las mediciones fueron realizadas siguiendo los lineamientos del Programa Biológico Internacional². El equipo de medición estuvo conformado por un medidor y un anotador. Para la confiabilidad y reproducibilidad de los datos, se realizó control de calidad intraobservador, estando todas las mediciones dentro de los límites sugeridos².

Variables estudiadas: edad, edad de la menarquia, fecha de última regla, edad gestacional, edad ginecológica, peso gestacional y pregestacional, talla, circunferencia muñeca (CM), circunferencia media del brazo (CMB), circunferencia del muslo medio (CMM), circunferencia de la pantorrilla (CP), pliegue cutáneo del tríceps (Ptri), pliegue cutáneo del bíceps (Pbic), pliegue cutáneo subescapular (Pse), pliegue cutáneo del muslo medio (PMM), pliegue cutáneo de la pantorrilla (PP).

Indicadores. Índice de masa corporal gestacional (IMC), cantidad de grasa absoluta en kg.

Valores de referencia. Para la clasificación del IMC gestacional, se utilizó la gráfica de Atalah y cols.³. La grasa absoluta (kg), se estimó usando la ecuación de Paxton y cols.⁴.

Materiales. Balanza digital marca Xacta (precisión 100 g), cinta métrica flexible de 1,5 mt, escuadra de

Tabla I
Estadística descriptiva de las variables antropométricas del grupo de gestantes evaluadas en el segundo y tercer trimestre de embarazo

Variable	Segundo trimestre		Tercer trimestre		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Edad	26,44	6,364	23,57	5,010	0,032
Edad gestacional (sem)	19,42	4,20	33,66	4,14	0,045
Edad de menarquia	12,66	1,40	12,658	1,42	1,000
Peso (kg)	62,33	9,734	68,33	9,36	0,007
Talla (cm)	158,84	6,47	157,51	5,30	0,330
IMC (kg/m ²)	24,66	3,57	27,54	3,55	0,001

IMC = Índice Masa Corporal. DE = Desviación Estándar. sem = semanas. P asociado a prueba "t" Student entre grupo (trimestres).

madera, cinta métrica metálica marca Rosscraft (escala 0.1 cm), calibrador pliegues cutáneos marca Holtain U.K, presión constante de 10 g/mm² (precisión 2 mm).

Tratamiento estadístico. Se calcularon los descriptivos básicos por trimestre de embarazo y se aplicó la prueba *t* de Student. Se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 12.

Resultados

Se evaluaron 76 mujeres en el segundo y tercer trimestre de embarazo (50% para cada trimestre). El promedio de edad para el segundo trimestre fue de $26,44 \pm 6,36$ años y para el tercer trimestre de $23,57 \pm 5,01$ años (tabla I), con diferencia estadística significativa entre los trimestres evaluados ($p < 0,05$). La edad gestacional para el segundo trimestre fue de $19,42 \pm 4,20$ semanas y de $33,66 \pm 4,14$ semanas respectivamente, cuya diferencia significativa era de esperarse. La edad de menarquia promedio es de $12,6 \pm 1,4$ años y no presentó diferencias significativas entre las gestantes de los trimestres evaluados. El peso promedio de las gestantes fue de $62,33 \pm 9,73$ kg y $68,33 \pm 9,36$ kg para el segundo y tercer trimestre respectivamente y no se

observaron diferencias significativas entre los trimestres evaluados (tabla I). La talla promedio para el segundo trimestre fue de $158,84 \pm 6,47$ cm y para el tercer trimestre de $157,51 \pm 5,30$ cm, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

Los valores promedio de la CMB para el segundo y tercer trimestre fueron de $27,27 \pm 2,67$ cm y de $27,93 \pm 2,88$ cm respectivamente (fig. 1), sin registrarse diferencias estadísticamente. La CMM fue la variable que mayor variación presentó, seguida de la CP, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para ambas variables entre los trimestres estudiados. Los valores promedios de los pliegues de tríceps, bíceps, subescapular, muslo medio y pantorrilla en las gestantes evaluadas se muestran en la figura 2. Aunque se observaron diferencias en los valores absolutos de los pliegues de tríceps, bíceps y subescapular, entre uno y otro trimestre, no fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (tabla II); lo cual pudiera reflejar una relativa estabilidad para estas variables, durante el embarazo en la muestra estudiada. El pliegue del muslo medio y de la pantorrilla, mostraron diferencias que fueron estadísticamente significativas entre un trimestre y otro ($p < 0,05$).

El IMC promedio en las gestantes evaluadas en el segundo y tercer trimestre de embarazo fue de $24,66 \pm$

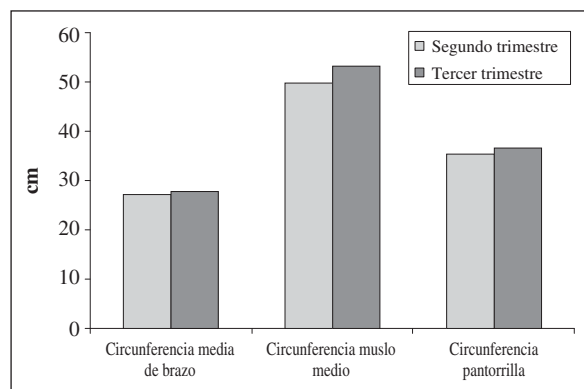


Fig. 1.—Valores promedios de las circunferencias media de brazo, muslo medio y pantorrilla de las gestantes según trimestre de embarazo.

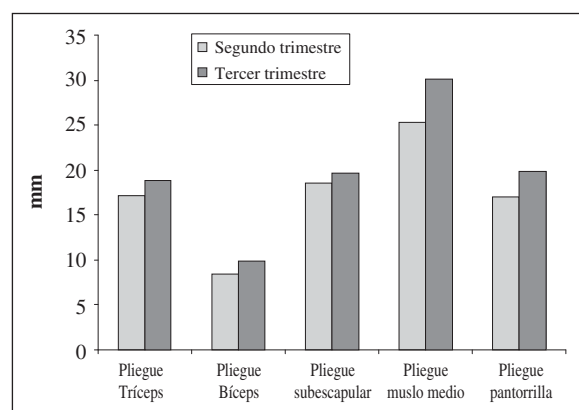


Fig. 2.—Valores promedios de los pliegues cutáneos de las gestantes por trimestre de embarazo.

Tabla II
Estadística descriptiva de las variables e indicadores antropométricos del grupo de gestantes evaluados en el segundo y tercer trimestre de embarazo

Variable	Segundo trimestre		Tercer trimestre		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
CMM (cm)	49,84	5,16	52,99	4,84	0,008
CP (cm)	35,32	2,83	36,65	3,04	0,052
PMM (mm)	25,30	7,169	30,22	7,42	0,004
PP (mm)	16,99	5,12	19,83	6,20	0,033
AGMM	58,81	20,27	73,78	21,54	0,003
AGP	28,01	9,95	33,55	11,65	0,029

IMC = Índice Masa Corporal. CP = Circunferencia Pantorrilla. AGP = Área Grasa Pantorrilla. PMM = Pliegue Muslo Medio. CMM = Circunferencia Muslo Medio. PP = Pliegue Pantorrilla. AGMM = Área Grasa Muslo Medio. P asociado a prueba "t" Student entre grupo (trimestres) ($p < 0,05$). DE = Desviación Estándar.

3,57 y de $27,54 \pm 3,55$ kg/mt² respectivamente (tabla I) y las prevalencias obtenidas para este indicador se presentan en la figura 3. En el segundo trimestre, el 63,2% de las embarazadas se encuentran en condición de "normopeso" para su edad gestacional. Por otra parte, es importante resaltar que en el grupo de las gestantes del segundo trimestre, se encontró una tendencia hacia el bajo peso, ya que un 21,1% de éstas están ubicadas en esta categoría, lo que superó los valores esperados ($< 15\%$). Para el grupo de tercer trimestre, solo el 39,5% de las gestantes evaluadas se encontraron en la categoría de masa corporal total en situación de "normopeso", por lo que se observaron mayores prevalencias en la categoría de sobrepeso y obesidad para el último trimestre, con una diferencia estadística significativa al comparar las frecuencias entre los trimestres evaluados ($p < 0,01$) (sobrepeso 39,5% y obesidad 7,9%).

En relación a los valores obtenidos del área grasa del brazo por trimestre (tabla III, fig. 4), no se encontraron diferencias significativas, lo que coincidió con lo observado para la CMB que tampoco mostró diferencias significativas entre un trimestre y otro. A diferencia de esto, en lo que respecta al área grasa del muslo

medio, para el segundo trimestre se observó un promedio de $58,81 \pm 20,27$ cm² y para el tercero de $73,78 \pm 21,54$ cm², lo que evidencia una diferencia estadística significativa. En relación al área grasa de la pantorrilla se encontraron diferencias significativas entre las gestantes de un trimestre y otro (tabla III, fig. 4). La cantidad de masa grasa absoluta (kg), estimada por la ecuación de Paxton y col,⁴ indicó un valor promedio de $29,09 \pm 5,64$ kg en las gestantes del segundo trimestre y de $32,29 \pm 5,41$ kg en el tercer trimestre (tabla III), resultando éstas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Las variables e indicadores que mostraron diferencias en las embarazadas entre un trimestre y otro se muestran en la tabla 2. Se registraron las diferencias ($p < 0,05$) para el peso y el IMC. La CMM y la CP también mostraron variaciones significativas ($p < 0,05$). En los pliegues del tríceps y subescapular no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre trimestres, mientras que el pliegue del muslo medio y pantorrilla se encontraron diferencias estadísticas significativas entre un trimestre y otro, lo que sugiere cambios en el área grasa de tales regiones. En relación al área grasa regional, no se observaron diferencias a

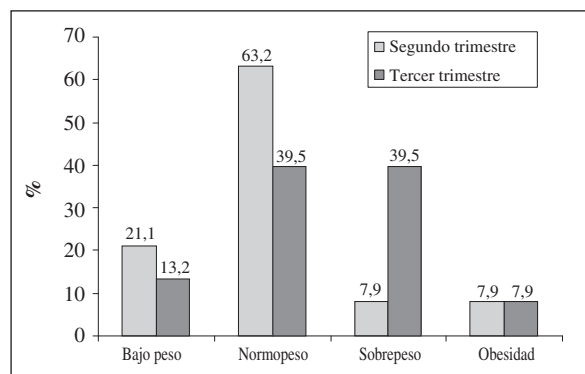


Fig. 3.—Prevalencia del Índice de Masa Corporal de las gestantes según trimestre de embarazo.

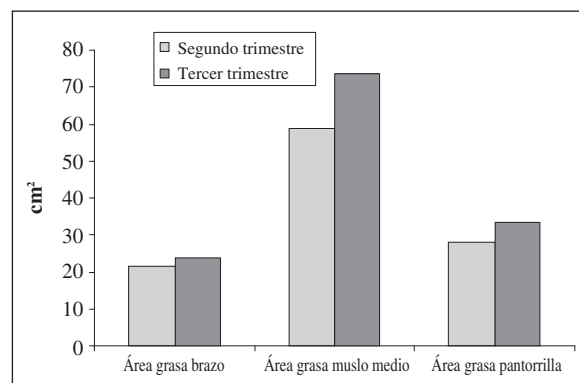


Fig. 4.—Valores promedio de áreas grasas de brazo, muslo medio y pantorrilla de las gestantes según trimestre de embarazo.

Tabla III
Media y desviación estándar del componente graso total y regional en las gestantes de segundo y tercer trimestre de embarazo

Indicadores	Segundo trimestre		Tercer trimestre		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
AGB (cm ²)	21,43	7,56	23,88	7,18	0,152
AGMM (cm ²)	58,81	20,27	73,78	21,54	0,003
AGP (cm ²)	28,01	9,95	33,55	11,65	0,029
Cantidad de grasa absoluta (kg)	29,09	5,64	32,29	5,41	0,014

AGB = Área Grasa Brazo, AGMM = Área Grasa Muslo Medio, AGP = Área Grasa Pantorrilla, DE = Desviación Estándar.

nivel del brazo pero si en el área grasa del muslo y de la pantorrilla, lo que se corrobora con lo observado a nivel de los pliegues cutáneos de tales regiones, y lo que de forma indirecta pudiera explicar los cambios en las circunferencias de estos miembros entre el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Discusión

Los valores promedio de peso gestacional encontrados resultaron similares a los reportados por Benjumea⁵ para el segundo trimestre de embarazo ($62,3 \pm 8,3$ kg) aunque por encima de los reportados por el mismo autor para el tercer trimestre ($66,7 \pm 8,5$ kg) en gestantes en la ciudad de Manizales, Colombia. En relación a la talla, los valores promedio encontrados se ubican por encima del rango establecido por la OMS¹, que se considera de riesgo para retardo de crecimiento intrauterino, por lo que el promedio de talla obtenido de la muestra evaluada no se consideró dentro del rango de riesgo. Los valores promedio de la CMB no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los trimestres evaluados, por lo que estos resultados corroboran una vez mas, que esta variable puede ser utilizada en cualquier trimestre del embarazo para establecer diagnóstico nutricional, siendo esto de gran importancia en niveles primarios de salud, por ser una variable fácil de medir y que no presenta cambios significativos durante la gestación. De acuerdo a esto, los resultados obtenidos en este estudio coinciden con lo reportado por la OMS¹ y otros autores mas recientes como Reina y cols.⁶, Severi y cols.⁷ y Pérez y Bernal⁸, que señalaron a la CMB como una medida antropométrica relativamente estable durante el embarazo. Su importancia estriba en que al clasificar la circunferencia media del brazo en la referencia de Frisancho⁹, todo valor de la CMB ubicado por debajo del percentil 15, es considerado un indicador para medir riesgo nutricional por déficit en gestantes. Por otra parte, estos resultados difieren de los reportados por Rached y cols.¹⁰, quienes encontraron diferencias intertrimestrales para la CMB. Otros investigadores como Ricalde y cols.¹¹, y Siqueira y cols.¹², consideran que la CMB es un indicador poten-

cial del estado nutricional materno por ser independiente de la edad gestacional.

La CMM fue la variable que presentó mayores diferencias significativas entre los trimestres estudiados, seguida de la CP, que también mostró variaciones significativas entre las mujeres del segundo y tercer trimestre de embarazo. Esto pudiera explicarse por la acumulación de grasa que se observó a nivel del pliegue del muslo medio y pantorrilla, y la estabilidad en las áreas magras en estas extremidades en los trimestres evaluados, lo que coincide con lo reportado por Rached y cols.¹⁰, quienes observaron cambios para la circunferencia del muslo entre trimestres, sugiriendo que tal variabilidad se debe fundamentalmente a modificaciones de la grasa y del contenido de agua específico de la gestación.

Con respecto a los pliegues de grasa, se observó que los valores absolutos del tríceps, bíceps y subescapular, entre uno y otro trimestre, no presentaron variaciones significativas entre éstos, lo que permite inferir que estos pliegues pueden ser estables en las gestantes evaluadas en ambos trimestres. Estos resultados coinciden con los reportados por Reina y cols.⁶, quienes encontraron que los pliegues del tríceps, bíceps y subescapular en gestantes adultas no aumentaron significativamente durante el embarazo, mientras que los pliegues periféricos inferiores, tales como el del muslo medio y de la pantorrilla, mostraron diferencias significativas entre un trimestre y otro. Estas variaciones pueden explicar de forma indirecta las diferencias significativas en las circunferencias del muslo medio y de la pantorrilla que se observaron en esta investigación. En líneas generales, estos hallazgos sugieren una acumulación de tejido adiposo en estas regiones, debido a que la masa magra en el muslo medio y en la pantorrilla no presentaron variaciones significativas entre un trimestre y otro. Reina y cols.⁶ también observaron este comportamiento con respecto al pliegue del muslo, y reportan incrementos significativos durante el embarazo ($p < 0,001$), lo que representa aumento en los depósitos de grasa corporal como reserva calórica para la formación de tejidos fetales.

El IMC promedio en las gestantes evaluadas en el segundo y tercer trimestres de embarazo, como era de

esperarse resultaron diferentes entre un trimestre y otro, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y cuyas variaciones entre trimestres se deben al crecimiento fetal normal y la acumulación de tejidos maternos específicos. Al comparar estos resultados con datos reportados en otros estudios latinoamericanos, resultaron ser similares a los obtenidos por Lagos y cols.¹³ en gestantes chilenas, quienes con un análisis de tendencia, explican además que por cada unidad de cambio del IMC materno, se producen 23,3 g de cambio en el peso neonatal. Benjumea⁵ en gestantes colombianas, presentó datos similares para el segundo trimestre. Sánchez y cols.¹⁴ encontraron un IMC materno promedio similar al observado en esta investigación para el tercer trimestre, señalando además que a mayor IMC materno, mayor peso y la estatura de los recién nacidos. Estos autores atribuyen este promedio de IMC a que la población de gestantes evaluadas estaba conformado por madres en pobreza relativa y pobreza crítica, características similares a las presentadas a las gestantes evaluadas en nuestra investigación, dado que en las comunidades estudiadas, aproximadamente el 94,5% de los hogares encuestados pertenecían al estrato IV y V pobres y muy pobres respectivamente (53,2% estrato IV y 41,3% estrato V) según el método Graffar.

Cuando se analizan las prevalencias del IMC, se observó que los valores obtenidos para un trimestre y otro resultaron similares a los reportados por Rached y cols.¹⁶, quienes encontraron que el 66,3% de las gestantes estudiadas resultaron eutróficas pero con porcentajes por encima de los reportados por Lagos y cols.¹³, quienes encontraron un 58,27% y por Benjumea⁵ quien observó un 53,5% de las gestantes evaluadas en condición de “normalidad”. Sin embargo las prevalencias del IMC para las gestantes del tercer trimestre presentaron un elevado porcentaje en la categoría de “sobrepeso”, lo que se pudiera explicar por varias razones: la acumulación de tejido adiposo que se observó en las gestantes estudiadas, específicamente a nivel de las extremidades inferiores (muslo medio y pantorrilla), en donde se observaron variaciones estadísticamente significativas en las gestantes del tercer trimestre. Otra razón que pudiera contribuir con esto, es que en el tercer trimestre las gestantes pudieran aumentar su ingesta calórica diaria, lo que conllevaría a una ganancia de peso por incremento en los tejidos maternos específicos, además de la esperada ganancia de peso que implica el crecimiento fetal en este último trimestre.

Porcentajes similares fueron a los observados en este estudio fueron reportados por Benjumea⁵ en el tercer trimestre de embarazo (31,0% de sobrepeso y un 5,7% de obesidad en las gestantes). En Venezuela, Pérez y Bernal⁸ también reportaron un elevado porcentaje de gestantes con malnutrición por exceso (38,20%), con lo que se evidencia la necesidad de realizar evaluaciones y recomendaciones nutricionales continuas y oportunas para prevenir las complicaciones asociadas,

antes, durante y después del parto, tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial y morbilidad perinatal. Una explicación que destacan estos autores es el hecho de que la embarazada por su condición vulnerable, es protegida por el entorno: familia, amigos y vecinos, lo cual plantean como posible factor de asociación a un mayor consumo de alimentos con lo que se favorecería aún más una mayor ganancia de peso durante la gestación.

En Brasil, Bertoldi y cols.¹⁷ encontraron una prevalencia de obesidad de un 13,3%, señalando que una mayor prevalencia de “obesidad” se presenta en gestantes cuando el nivel educativo es bajo, incluso relacionan el “sobrepeso” en embarazadas con el control en centros asistenciales públicos y no así con las que se controlaban en clínicas privadas. Situación similar ocurrió en esta investigación, dado que las gestantes evaluadas pertenecen a comunidades con nivel educativo y estrato socioeconómico bajo, según datos obtenidos del Proyecto G-2005000404¹⁵.

Es importante destacar, que en los países en vías de desarrollo la mayor parte de los esfuerzos, se han orientado al análisis del déficit de peso materno; sin embargo, en la actualidad, la creciente epidemia de obesidad ha obligado a analizar también la orientación hacia la derecha de la distribución ponderal. En Chile, Atalah y Castro¹⁸ presentaron los diversos problemas asociados al exceso de peso materno, utilizando la clasificación del estado nutricional materno por los valores referenciales de Atalah y cols.³. Presentan el IMC como un buen predictor de distintas patologías (riesgos de mortalidad perinatal y mayor obesidad materna post parto, incremento en el riesgo de macrosomía), lo que aumenta la incidencia de éstos riesgos en las gestantes evaluadas por este estudio, en condición de “sobrepeso” y “obesidad”.

La masa grasa materna observada en los diferentes miembros superiores e inferiores en las gestantes evaluadas, permite inferir que la masa grasa varía en los miembros inferiores entre un trimestre y otro, ya que se observaron diferencias significativas en la CMM y en el pliegue del mismo, así como en la CP y el pliegue de la misma entre las gestantes de uno y otro trimestre, lo que no ocurrió así a nivel del brazo, en donde ni la CMB ni el pliegue de tríceps mostraron cambios significativos, por lo que los cambios en las circunferencias de los miembros inferiores (muslo medio y pantorrilla) probablemente corresponda a los cambios observados en el componente graso.

En relación a la cantidad de grasa estimada en las gestantes del estudio, a partir de la ecuación de Paxton y cols.⁴ se destaca que ésta fue generada a partir de un estudio longitudinal que consideró mujeres embarazadas de todas las razas desde el inicio de la gestación hasta la etapa final, razón por la cual esta ecuación fue diseñada con características similares a la muestra de este estudio, en la cual fue aplicada. De acuerdo a esto, la ecuación de Paxton y cols.⁴, permitió observar los cambios en el área grasa en las gestantes, las cuales

pueden almacenar relativamente mayor cantidad de grasa subcutánea en comparación con mujeres no embarazadas.

Conclusiones

Se evidencia que a través de la medición de la CMM y CP, variables prácticas que con un mínimo entrenamiento, de bajo error de medición, de fácil implementación en las consultas prenatales y trabajo de campo y con un equipo de bajo costo, pudieran tener la utilidad de reflejar o detectar de forma indirecta los cambios en la composición corporal materna, y específicamente a expensas del componente graso, faltando la realización de futuras investigaciones de tipo longitudinal, aunado a la ausencia de patrones de referencia publicados en relación a estas circunferencias, a fin de determinar si estas diferencias que se presentan en el tejido adiposo periférico inferior, permitieran la utilización de variables antropométricas dentro de la evaluación nutricional de la gestante, constituyendo una herramienta de importancia en la detección de riesgos asociados y así promover y mantener la salud en el embarazo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Mujeres embarazadas y mujeres lactantes. En: El estado físico: Uso e interpretación de la antropometría, pp. 46-142. Ginebra 1995.
2. Weiner JS, Lourie JA. Practical Human Biology. New York 1981. Academic Press. Young T and Woodmansee B. Factors that are associated with cesarean delivery in a large private practice: the importance of prepregnancy body mass and weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 312-8.
3. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Rev Med Chil* 1997; 25 (12): 129-36.
4. Paxton A, Lederman S, Heymsfield S, Wang J, Thornton J, Pierson R. Anthropometric equations for studying body fat in pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 104-10.
5. Benjumea MV. Exactitud diagnóstica de cinco referencias gestacionales para predecir el peso insuficiente al nacer. *Biomédica* 2007; 27: 42-55.
6. Reina JC, Orozco B, Dufour D, Spurr G. Adolescentes y embarazo: Salud y nutrición. *Rev. Colomb Obstet Ginecol* 2000; 51 (3): 195-217.
7. Severi M. Embarazo y lactancia. En: Daniel Girolami. Fundamentos de Valoración Nutricional y Composición Corporal. Capítulo 30. Buenos Aires; 2003, pp. 419-27.
8. Pérez A, Bernal J. Predicción del estado nutricional mediante variables antropométricas y de seguridad alimentaria en el hogar de un grupo de embarazadas de Caracas, Venezuela. *Nutr Hosp* 2006; 21 (5): 611-6.
9. Frisancho R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor 1990. The University of Michigan Press.
10. Rached I, Azuaje A, Henríquez G. Cambios en las variables antropométricas durante la gestación en mujeres eutróficas. *Arch Lat Nutr* 2001; 51 (4): 351-8.
11. Ricalde A, Velásquez G, Tanaka A, Siqueira A. Mid upper arm circumference in pregnant women and its relation to birth weight. *Rev Saúde Pública* 1998; 32 (2): 112-7.
12. Siqueira K, Impieri de Sousa A y Batista M. Avaliação antropométrica do estado nutricional da gestante: visão retrospectiva e prospectiva. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2002; 2 (1): 57-61.
13. Lagos R, Espinoza R, Orellana JJ. Estado nutritivo materno inicial y peso promedio de sus recién nacidos a término. *Rev Chil Nutr* 2004; 31 (1): 52-7.
14. Sánchez A, del Real S, Solano L, Peña E y Barón MA. Índice de masa corporal al comienzo del embarazo en un grupo de gestantes venezolanas de bajo estrato socioeconómico y su relación con la antropometría de sus recién nacidos. *Arch Lat Nutr* 2006; 56 (2): 141-5.
15. Hernández R, Herrera H, Pérez A, Hernández Y, González M, Arechavaleta G, Lagrange H, Bernal J. Estado Nutricional y seguridad alimentaria en comunidades sub urbanas de los municipios Baruta y El Hatillo. En: Primer informe técnico (2005 -2006). Proyecto G-2005000404. Proyecto de Apoyo a Grupos de Investigación y Desarrollo. USB-CINAS-UCV. FONACIT- Ministerio de ciencia y tecnología; 2006, p. 100.
16. Rached Paoli, Ingrid; Henríquez Pérez, Gladys; Azuaje Sánchez, Arelis. Relación del peso al nacer con la edad gestacional y la antropometría materna. *An Venez Nutr* 2006; 19 (1): 10-6.
17. Bertoldi L, Schmidt M, Bartholow B, Costa S, Fleck E y Santos M. Estado nutricional de gestantes: prevalência e desfechos asociados à gravidez. *Rev Bras Saúde Publica* 2001; 35 (6): 502-7.
18. Atalah E, Castro R. Obesidad Materna y riesgo reproductivo. *Rev Med Chil* 2004; 132: 923-30.

Original

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar

M. E. Calderón Reyes¹, F. Ibarra Ramírez¹, J. García¹, C. Gómez Alonso² and A. R. Rodríguez-Orozco³

¹Unidad 80 de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS. Morelia. Michoacán. México. ²Centro de Investigaciones Biomédicas del IMSS. Morelia. Michoacán. México. ³División de Posgrado. Facultad de Medicina "Dr. Ignacio Chávez". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología. Morelia. Michoacán. México.

Resumen

Introducción y objetivo: La evaluación del estado nutricional del adulto mayor resulta importante como criterio de prevención y pronóstico de enfermedades relacionadas con la vejez. Este trabajo se realizó con el objetivo de comparar el estado nutricional del adulto mayor evaluado a través de la encuesta Mini Nutricional Assessment, MNA), con aquel resultante de la evaluación de la ingesta calórica y parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos en consultas de medicina familiar.

Población en estudio y métodos: Fue evaluado el estado nutricional de 157 adultos mayores, 93 varones y 64 mujeres, con edades 69.66 ± 7.94 años, que asistían a consulta de medicina familiar con la encuesta Mini Nutritional Assessment y este se comparó con el resultante de la evaluación con recordatorio de 24 horas, con parámetros antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal), y marcadores bioquímicos e inmunológicos (hemoglobina, proteínas totales, albúmina, colesterol y linfocitos).

Resultados: El índice de masa corporal promedio fue 26.96 ± 5.1 kg/m². Luego de evaluar a los adultos mayores con el MNA se encontró que tenían malnutrición a 47 pacientes (29.9%), riesgo de malnutrición 86 (54.8%), y sin riesgo de malnutrición 24 (15.3%). El MNA fue el instrumento más robusto para evaluar el estado nutricional del adulto mayor y predecir el riesgo de malnutrición en estos (sensibilidad = 96%, especificidad = 98%, valor predictivo positivo = 97% y valor predictivo negativo = 88%).

Las asociaciones más importantes entre las variables usadas para realizar la valoración del estado nutricional del adulto mayor fueron MNA-índice de masa corporal ($c^2 = 51.314$ con $gl = 6$, $p < 0.001$); MNA-proteínas totales ($c^2 = 46.989$, $gl = 2$; $p < 0.001$); IMC-albúmina sérica total ($c^2 = 37.508$, $gl = 3$; $p < 0.001$); MNA-Ingesta de hidratos de carbono en 24 horas ($c^2 = 21.50$, $gl = 4$; $p < 0.001$); MNA-Ingesta de lípidos en 24 horas ($c^2 =$, $gl = 2$; $p < 0.001$).

Correspondencia: Alain R. Rodríguez-Orozco.
División de Posgrado. Facultad de Medicina "Dr. Ignacio Chávez".
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
C/ Rafael Carrillo esquina Salvador González Herrejón s/n.
Bosque Cuauhtemoc. Colonia Centro.
58000 PO Box 136 Morelia. Michoacán. México.
E-mail: arorozco69@yahoo.com.mx

Recibido: 10-VII-2009.

Revisado: 6-IX-2009.

Aceptado: 7-IX-2009.

COMPARED NUTRITIONAL ASSESSMENT FOR OLDER ADULTS AT FAMILY MEDICINE SETTINGS

Abstract

Introduction and objective: The nutritional state assessment have important implications to considerer both: prognosis and prevention of diseases related to older adults. This study was designed to compare the assessment of the nutritional state, in alder adults, via Mini Nutritional Assessment with those obtained via evaluation of caloric ingest and anthropometric, biochemical and immunological parameters at family medicine centers.

Population and methods: The nutritional status was assessed in 153 older adults, 93 men and 64 women, whose received medical attention at a primary care unit, the age average was 69.66 ± 7.94 years old. The nutritional assessment obtained with Mini Nutritional assessment was compared to those obtained via biochemical and immunological parameters (hemoglobin, serum total proteins, albumin, cholesterol and lymphocytes) and anthropometric parameters (size, weight, body mass index)

Resultados: Body Mass Index (BMI) was 26.96 ± 5.1 kg/m². Once the adults were evaluated with the MNA questionnaire, malnourishment was found in 47 patients (29.9%), risk of malnutrition in 86 patients (54.8%), and no risk for malnutrition 24 patients (15.3%). The MNA questionnaire was the strongest instrument to assess the nutritional status in older adults and to predict the risk of malnutrition in such population, (sensibility =96%, specificity=98%, positive predictive value=97% and negative predictive value= 88%).

The most important relations founded among variables to assess the nutritional status in older adults were the following: MNA-BMI ($c^2 = 51.314$ con $gl = 6$, $p < 0.001$); MNA-serum total proteins ($c^2 = 46.989$, $gl = 2$; $p < 0.001$); BMI-serum albumin ($c^2 = 37.508$, $gl = 3$; $p < 0.001$); MNA-Daily Carbone-hidraste ingestion ($c^2 = 21.50$, $gl = 4$; $p < 0.001$); MNA-Daily lipids ingestion ($c^2 =$, $gl = 2$; $p < 0.001$).

Conclusion: The MNA predicts in opportune form the risk of malnutrition and the state of malnutrition the older adults previously to anthropometric, biochemical and immunological parameters. We recommend to use it, to do nutritional evaluation of older adults one time a

Conclusión: La MNA predice en forma oportuna el riesgo de malnutrición en el adulto mayor previo a los parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos y sugerimos su uso al menos una vez al año para evaluar el estado nutricional del adulto mayor, el cual deberá completarse con la determinación de otros parámetros bioquímicos, inmunológicos y antropométricos en aquellos adultos con riesgo de malnutrición y malnutridos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:669-675)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4503

Palabras clave: Adulto mayor. MNA. Índice de masa corporal. Linfocitos. Albúmina. Hemoglobina. Proteínas totales. Colesterol. Evaluación nutricional. Antropometría.

Introducción

En la actualidad, las causas principales de morbilidad en los adultos mayores son las enfermedades crónico-degenerativas las cuales están asociadas a alteraciones de la nutrición. En esta etapa existe alto riesgo de manifestar deficiencias nutricionales debido a una disminución de las reservas energéticas y a una inadecuada ingestión de nutrientes.

Según el censo de población INEGI 2005¹ el total de adultos mayores a 60 años de edad en México que constituía el 8,2% de la población nacional se incrementó a 9,4% en el año 2005 y en nuestro Estado "Michoacán" este censo reportó una población total de adultos mayores de 60 años de edad de 372.115 personas para el mismo año: de ellos reciben atención médica en nuestra unidad de medicina familiar 24,890, de los cuales 11,812 son hombres y 13,078 mujeres, lo cual representa el 6,7% de la población total de adultos mayores del Estado.

En la Encuesta Nacional de Salud de México del 2006 (ENSALUD)² se encontró que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres se incrementó hasta los 60 años de edad, para después cambiar a malnutrición en las siguientes décadas y la prevalencia de IMC compatible con desnutrición alcanzó hasta 1,4% en los hombres y 1,1% en mujeres entre los 70 y 79 años, mientras que en adultos de 80 años o más llegó hasta 4,0% en hombres y 5,2% en mujeres.

Para nuestro país la disminución en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las décadas más tardías de la vida se explica, en primer lugar por que hay mayor riesgo de muerte en los que tienen sobrepeso y obesidad, lo que llevaría por selección a mayor sobrevivencia de los sujetos con IMC adecuado. La segunda razón es la pérdida de peso ocasionada por enfermedades crónicas y degenerativas como la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Parkinson, altamente prevalentes en nuestros adultos mayores y finalmente, el tercer motivo, es la desnutrición carencial debido a menor protección social, depresión y deterioro fisiológico que sucede durante la senectud. Así también se observa anemia más marcada en este grupo etáreo^{3,4}. En los hombres

year and in those adults in whom the risk of malnutrition or malnutrition have been detected, we recommend to complete the nutritional evaluation via determination of biochemical, immunological and anthropometric parameters mentioned above.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:669-675)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4503

Key words: Older adults. Mini Nutritional Assessment. Body mass index. Lymphocytes. Albumin. Hemoglobin. Total proteins. Cholesterol. Nutritional Assessment. Malnutrition. Anthropometry.

mayores de 80 años se observa que al menos uno de cada tres padece anemia y en las mujeres una de dos tiene el padecimiento⁴.

El establecimiento del diagnóstico de desnutrición y su gradación y la implantación de estrategias para su tratamiento, son objetivos que deben considerarse en el momento de seleccionar los instrumentos para la valoración del estado nutricional. Las valoraciones nutricionales suelen realizarse mediante la aplicación de uno o varios de los siguientes cuatro grupos distintos de pruebas: 1.- Historia dietética. 2.- Determinaciones clínicas y antropométricas, 3.- Cuantificación de parámetros bioquímicos e inmunológicos 4.- Encuestas de validación para identificar factores de riesgo que influyen en la malnutrición del adulto mayor, (entre ellas el Mini Nutritional Assessment, MNA)⁵ y evaluaciones funcionales como los promedios de Katz y Lawton^{6,7}.

El médico familiar en la institución suele ser el más identificado con la problemática de salud de la familia y tiene las herramientas para incidir en los factores de riesgo que en esta inducen la aparición de enfermedad resulta trascendente que este disponga de una forma cómoda pero integral de evaluar el estado nutricional de los adultos mayores a fin de detectar a tiempo conductas de riesgo.

Este trabajo se hizo con el objetivo de comparar el estado nutricional del adulto mayor evaluado a través de la encuesta Mini Nutritional Assessment, (MNA), con aquel resultante de la evaluación de la ingesta calórica y parámetros antropométricos y bioquímicos.

Material y métodos

Este fue un estudio transversal en el que se estudiaron a adultos mayores de 60 años de edad que reciben atención médica en la unidad 80 de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social, (IMSS) en la ciudad de Morelia, Estado de Michoacán, México y se realizó entre noviembre del 2006 y julio del 2007. El tamaño muestral se calculó para población finita según la fórmula $n = N/1 + Ne^2$. El error estándar admitido

para este cálculo fue de 0,8 y se consideró una N = 24.890 individuos.

Finalmente se incluyeron en el estudio a 157 adultos mayores de 60 años de ambos sexos que acudieron a consulta de medicina familiar en nuestra unidad de medicina familiar entre noviembre del 2006 y marzo del 2007 (fechas de reclutamiento). No se incluyeron a pacientes con problemas psiquiátricos u otros que les impidieran contestar adecuadamente la encuesta que se implementó en este estudio y a aquellos con algún grado de limitación que les impidiera asistir a las citas programadas para exámenes físicos, interrogatorio médico, estudios de gabinete y toma de muestras de laboratorio. Se excluyeron del estudio aquellos adultos mayores de 60 años que decidieron no participar o abandonar el estudio y aquellos que no respondieron en forma completa a las encuestas y quienes no se practicaron todos los estudios de gabinete y laboratorio programados.

A los 157 pacientes que participaron en este estudio se les informó tanto a ellos como a su familiar acompañante en que consistía el estudio y sus objetivos y en forma voluntaria se invitó a participar a los pacientes que cumplían con los criterios de selección, aquellos que decidieron participar firmaron su consentimiento informado. El protocolo de investigación fue previamente aprobado por los comités institucionales de ética e investigaciones.

Evaluación de la ingesta alimentaria y el aporte calórico

A través del recordatorio de 24 horas se calculó la ingesta real de alimentos y se comparó con la ingesta ideal, los pacientes reportaron los alimentos consumidos el día anterior y se calcularon los patrones de consumo de macronutrientes mediante el programa de cálculo rápido del expediente electrónico de nutrición vigente en la consulta institucional de nutrición⁸ y estos se expresaron en kcal/día. Se tomaron como patrón las actuales recomendaciones energéticas de la FAO⁹.

Evaluaciones antropométricas

El perímetro braquial se midió con cinta métrica, en cm, en la altura del punto medio entre acromion y olécranon del brazo no dominante y para el perímetro de rodilla se midió la altura talón-rodilla y en la parte media se tomó la circunferencia también con cinta métrica. El peso se tomó con una báscula con capacidad de 160 kg. calibrada, con el paciente sin zapatos, con la mirada al frente y con ropa ligera y se reportó en kg y la talla, se tomó con el estadímetro de la misma báscula calibrada, con el paciente sin zapatos, de espalda, con el pelo suelto y centrado en la plataforma. La lectura se expresó en cm.

Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet, $IMC = \text{Peso/Talla}^2$. Se consideraron

valores normales los comprendidos entre 20 y 25, malnutrición por defecto valores menores de 20 y por exceso a los mayores de 25 kg/m².

Evaluaciones del estado nutricional

Se aplicó el MNA, el cual comprende mediciones antropométricas (8 preguntas sobre peso, talla y pérdida de peso), evaluación global (8 preguntas sobre el estilo de vida, la medicación y la movilidad), evaluación nutricional (10 preguntas sobre el número de comidas, la ingesta de alimentos y líquidos y la autonomía para comer) y una evaluación subjetiva con 4 preguntas sobre autopercepción de la salud y la nutrición. EL MNA categoriza a los pacientes según los puntajes globales como sigue: < 17 desnutrición, $17 \leq 23,5$ con riesgo de malnutrición y $> 23,5$ sin riesgo de malnutrición. El MNA fue previamente validado (consistencia interna) con alfa de Cronbach (0,825), por lo cual se aceptó para las mediciones propuestas.

Se determinó Hb en equipo LH500, Coulter, Estados Unidos de América, por técnica colorimétrica de formación de cianometahemoglobina, los resultados se expresaron en g/dL y los linfocitos totales se determinaron en sangre periférica con hemocitómetro de Coulter, Estados Unidos de América y se expresaron en células por mm³, las proteínas totales se cuantificaron en sangre periférica por la técnica Biuret modificada adaptada a equipo Synchron, Coulter, Estados Unidos de América. La albúmina sérica se determinó por la técnica Verde Bromocresol en equipo Synchron, Coulter, Estados Unidos de América, tanto albúmina como proteínas totales se expresaron en g/dL y el colesterol sérico total se determinó por el método CHOD-PAP (test color enzimático), Roche, (Estados Unidos de América) y se expresó en mg/dL.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas. Para comparación de medias se utilizó "t" de Student para muestras independientes y la Chi2 para establecer la existencia de asociaciones entre variables útiles para estimar el estado nutricional del adulto mayor [variables antropométricas, bioquímicas e inmunológicas (linfocitos)]. Se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de los instrumentos usados para estimar estado nutricional del adulto mayor.

Se utilizó Análisis de Varianza (ANOVA), para comparar si los valores de la clasificación MNA son significativamente distintos a los valores de los otros parámetros para la medición del estado nutricional del adulto mayor y se usó como post hoc el test de Tuckey. En cifras de Anova muy homogéneas donde no se observaba una gran diferencia se determinó t de student para muestras independientes.

Tabla I <i>Datos demográficos de la población estudiada</i>		
Variable	Categoría	Frecuencia
Género	Masculino	64 (40,8%)
	Femenino	93 (59,2%)
Ocupación	Jubilado	20 (12,7%)
	Pensionado	59 (37,6%)
	Hogar	26 (16,6%)
	Trabaja	35 (22,3%)
	Sin ocupación	17 (10,8%)
Causa primaria de atención médica	E. Cardiovasculares	9 (5,7%)
	Diabetes Mellitus 2	53 (33,8%)
	E. Gastrointestinales	19 (12,1%)
	E. Hematológicas	5 (3,2%)
	E. de Hígado, vías biliares y páncreas	8 (5,1%)
	Hipertensión Arterial	33 (21%)
	E. Renales	15 (9,6%)
	E. Oncológicas	4 (2,5%)
	E. Osteomusculares	3 (1,9%)
	E. Respiratorias	8 (5,1%)

E = Enfermedades.

Se utilizó "R" de Pearson para buscar la correlación entre los parámetros de evaluación del MNA y las variables antropométricas IMC, albúmina, hemoglobina y linfocitos. Se consideraron significativos estadísticamente a valores de $p < 0,05$ en todas las mediciones efectuadas. La base de datos y las evaluaciones estadísticas se realizaron con el programa SPSS versión 12.0 Windows.

Resultados

Se estudiaron 157 adultos mayores cuyo promedio de edad fue $69,66 \pm 7,94$ años. De ellos, 93 (59,2%) fueron mujeres y 64 (40,8%) fueron hombres y solo 26 (16,6%) mantenían algún vínculo laboral, que en más del 80% fue algún oficio con carga horaria menor a las 40 horas por semana. Las patologías que con más frecuencia causaron atención médica en este grupo fueron: Diabetes Mellitus tipo 2, en 53 (33,8%) y la Hipertensión Arterial en 33 (21%) (tabla I).

La tabla II muestra la evaluación del estado nutricional de los adultos mayores. Se obtuvo un IMC promedio de $26,96 \pm 5,10$ kg/m², el cual se distribuyó de la siguiente forma: en 91 adultos (58,8%) estuvo entre 22 y 29,9 y se interpretó como normal, IMC de 30 o más en 41 adultos (26,1) que se interpretó como obesidad, IMC de 18,6 a 21,9 en 24 adultos (15,3%), que se interpretó como adultos en riesgo de malnutrición y finalmente en solo 1 adulto se encontró un IMC menor a 18,6 (0,6%) que se interpretó como desnutrición.

La ingesta promedio de hidratos de carbono, proteínas y lípidos por día fue: $1.151,81 \pm 416,96$, $310,88 \pm 92,07$ y $489,12 \pm 130,59$ kcal respectivamente. Las cifras medias de hemoglobina fueron $12,67 \pm 2,26$ g/dL

Tabla II <i>Evaluación del estado nutricional en la muestra global</i>	
Parámetros	Valor medio $\pm$ (DE)
Peso (kg)	$66,73 \pm 13,83$
Talla (cm)	$1,57 \pm 0,93$
IMC (kg/m ²)	$26,96 \pm 5,10$
Perímetro Braquial	$25,54 \pm 3,50$
Perímetro Pantorrilla	$32,48 \pm 3,24$
Ingesta hidratos de carbono 24 h (kcal)	$1.151,81 \pm 416,96$
Ingesta proteínas 24 h (kcal)	$310,88 \pm 92,07$
Ingesta lípidos 24 h (kcal)	$489,12 \pm 130,59$
Hb ambos géneros g/dL	$12,67 \pm 2,26$
Hb Mujeres	$12,40 \pm 0,195$
Hb Hombres	$13,07 \pm 0,336$
Proteínas séricas totales (g/dL)	$6,22 \pm 1,20$
Albúmina (g/dL)	$3,70 \pm 0,76$
Colesterol total (mg/dL)	$181,95 \pm 48,58$
Linfocitos (células por mm ³)	$27,51 \pm 10,62$

y la de proteínas totales y albúmina fueron $6,22 \pm 1,20$ g/dL y $0,76$ g/dL respectivamente, las de colesterol $181,95 \pm 48,58$ mg/dL colesterol y el recuento de linfocitos por mm³ tuvo una media de 27,51 y una desviación estándar de 10,62.

La tabla III muestra los parámetros que con más frecuencia determinaron el estado nutricional de los adultos estudiados después de haberlos evaluado con la encuesta MNA. Los adultos estudiados se categorizaron por la valoración nutricional del MNA de la siguiente forma: con malnutrición 47 (29,9%), con

Tabla III <i>Parámetros del MNA que con más frecuencia determinaron el estado nutricional de los adultos estudiados</i>		
Evaluación	Categorías	Frecuencia
Parámetros Antropométricos	IMC $19 \leq 23$	36 (22,9%)
	PB ≤ 22	35 (22,3%)
	PP ≤ 31	29 (18,5%)
Evaluación Global	Movilidad: de la cama al sillón.	12 (7,6%)
	Autonomía en el interior	35 (22,3%)
	Medicamentos. + de 3	116 (73,9%)
	Depresión	99 (63,1%)
	Lesiones cutáneas	32 (20,4%)
Parámetros Dietéticos	Tres comidas día	97 (61,8%)
	Dieta: - Lácteos, huevos	116 (73,9%)
	- Carne	85 (54,1%)
	- Frutas y verduras	77 (49%)
	- Líquidos menos 3 vasos	48 (30,6%)
Valoración	No conoce si está bien nutrido.	95 (29,3%)
	Piensa que su salud está peor que la de la gente de su edad	32 (23,6%)

IMC = índice de masa corporal kg/m², PB = perímetro braquial (cm) y PP = perímetro pantorrilla (cm), IMC = Índice de masa corporal (kg/m²).

Tabla IV
Relación entre categorías de estado nutricional determinados con el MNA con otros parámetros bioquímicos e inmunológicos útiles para estimar estado nutricional del adulto mayor

Variable	Malnutrido n = 47	Riesgo malnutrición n = 86	Sin riesgo de malnutrición n = 24	F	Significancia
Ingesta de hidratos de carbono en 24 horas	885,87 ± 46,81	1.272 ± 42,27	1.241 ± 90,89	16,39	0,000
Ingesta de proteínas en 24 horas	256 ± 9,54	333,71 ± 10,1	336,50 ± 17,4	13,87	0,000
Ingesta de lípidos en 24 horas	421,85 ± 13,90	515,22 ± 14,2	527,37 ± 28,68	10,02	0,000
Hb	11,41 ± 0,33	12,99 ± 0,23	14,02 ± 0,29	14,56	0,000
Proteínas	5,41 ± 0,15	6,52 ± 0,11	6,70 ± 0,23	18,56	0,000
Albúmina	2,98 ± 0,99	3,95 ± 0,06	4,22 ± 0,09	51,00	0,000
Colesterol sérico total	166,55 ± 7,22	186,18 ± 4,85	196,95 ± 10,82	3,97	0,021
Linfocitos	22,58 ± 1,40	28,60 ± 1,13	33,24 ± 1,84	10,03	0,000

Se usó ANOVA para la comparación entre grupos atendiendo a las categorías resultantes de la evaluación con MNA y en negritas se señalan diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de pacientes con malnutrición con el grupo sin riesgo de malnutrición ($p < 0,05$), determinadas con *t* de student para muestras independientes.

riesgo de malnutrición 86 (54,8%), y sin riesgo de malnutrición 24 (15,3%).

Se encontró una fuerte asociación entre variables antropométricas, bioquímicas e inmunológicas con las que puede estimarse el estado nutricional del adulto mayor. Las relaciones más significativas fueron las siguientes: MNA-índice de masa corporal ($c^2 = 51.314$ con $gl = 6$, $p < 0,001$); MNA-proteínas totales ($c^2 = 46.989$, $gl = 2$; $p < 0,001$); IMC-albúmina sérica total ($c^2 = 37.508$, $gl = 3$; $p < 0,001$); MNA-Ingesta de hidratos de carbono en 24 horas ($c^2 = 21.50$, $gl = 4$; $p < 0,001$); MNA-Ingesta de lípidos en 24 horas ($c^2 =$, $gl = 2$; $p < 0,001$).

La tabla IV muestra una comparación con ANOVA entre los tres grupos resultantes de la categorización del estado nutricional con auxilio del MNA de los adultos mayores estudiados. Se encontraron diferencias significativas estadísticamente ($p < 0,05$) entre el grupo malnutrido y los otros dos grupos (riesgo de malnutrición y sin riesgo de malnutrición) al comparar el comportamiento de las variables ingesta diaria de hidratos de carbono, ingesta diaria de proteínas, ingesta diaria de lípidos, hemoglobina, total de proteínas séricas, albúmina sérica total, colesterol total y linfocitos por mm^3 . Se estimó con *t* de student para muestras independientes si existían diferencias significativas entre los valores de las variables antes mencionadas entre los grupos riesgo de malnutrición y sin riesgo de malnutrición y solo albúmina y hemoglobina mostraron valores con significación estadística: Hb ($t = -2.196$, $p = 0,030$) y albúmina sérica total ($t = -2.177$; $p = 0,032$).

Se aplicó R de Pearson para evaluar la magnitud de las correlaciones existentes entre variables con la que se estimó el estado nutricional del adulto mayor, las correlaciones encontradas fueron las siguientes: MNA-albúmina ($r = 0,607$, $p < 0,001$); MNA-Hemoglobina ($r = 0,456$, $p < 0,001$); MNA-IMC ($r = 0,421$; $p < 0,001$); IMC-Albúmina ($r = 0,409$, $p < 0,001$), Hb-Albúmina (r

$= 0,406$, $p < 0,001$); Albúmina-Recuento de linfocitos por mm^3 ($r = 0,398$, $p < 0,001$); y finalmente MNA-Cuenta linfocitos por mm^3 ($r = 0,331$; $p < 0,05$) (tabla V).

Para estimar el estado nutricional de adultos mayores el MNA tuvo una sensibilidad del 96%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo 97% y un valor predictivo negativo 88%), la Hemoglobina tuvo una sensibilidad del 68%, especificidad del 4%, valor predictivo positivo 79%, valor predictivo negativo 2%) y la Albúmina (sensibilidad del 41% y especificidad del 90%, valor predictivo positivo 90%, valor predictivo negativo 22%).

Discusión

La población en estudio tuvo una media de edad de $69,66 \pm 7,94$ desviación estándar, tanto esta media como la mayor frecuencia de adultos mayores del género femenino coincide con lo reportado por el censo poblacional (INEGI)¹ y la encuesta nacional de salud ENSALUT 2007².

Tabla V
Correlación entre variables usadas para estimar estado nutricional en el adulto mayor

Variable	MNA	IMC	Hb	Album	Linfoc.
MNA	x	0,421	0,456	0,607	0,331
IMC	0,421	x	0,363	0,409	0,293
Hb	0,456	0,363	x	0,406	0,275
Albúm	0,607	0,409	0,406	x	0,398
Linfoc	0,331	0,293	0,275	0,398	x

Para el análisis se usó el coeficiente de correlación de Pearson. MNA = Mini Nutritional Assessment, IMC = Índice de Masa Corporal o Índice de Quetelet, Hb = Hemoglobina, Albúm = Albúmina sérica, Linfoc = Recuento de linfocitos en sangre periférica.

Aún cuando el IMC promedió $26,96 \pm 5,10$ desviación estándar y que en los extremos de esta distribución encontremos los casos con obesidad y desnutrición de acuerdo a la escala de valoración nutricional del MNA se encontró un alto porcentaje en riesgo de malnutrición 86 (54,8%), identificado por esta encuesta, y se constató además que un IMC normal no fue suficiente para identificar a los adultos mayores en riesgo de malnutrición, ya que con un IMC normal con la encuesta MNA se pudo identificar a 56 adultos mayores con riesgo de malnutrición (35,7%). Este elevado porcentaje de personas con riesgo de malnutrición se relaciona con el hecho de que en nuestra muestra de adultos mayores la ingesta de alimentos fue basada predominantemente en lácteos, huevos o legumbres, fue baja en proteínas y verduras y la ingesta de líquido fue baja según se reportó en el MNA, sin embargo en el recordatorio de 24 horas el aporte nutricional promedio en hidratos de carbono, proteínas y lípidos se encontró en los niveles establecidos por FAO⁹ para adultos mayores, lo que significa que esta prueba tampoco es suficiente para identificar a adultos mayores con riesgo de malnutrición.

Al evaluar la relación MNA-Albúmina se encontró que la albúmina sérica es un marcador tardío de desnutrición y no importante para identificar a adultos mayores con riesgo de malnutrición ya que de 86 (54,8%) adultos con riesgo de malnutrición identificados con MNA solo 20 tenían hipoalbuminemia. Se ha establecido que la malnutrición asociada a hipoalbuminemia suele aparecer en estadios avanzados de malnutrición, en cambio la encuesta MNA fue un instrumento para identificar prematuramente adultos con riesgo de malnutrición, también se identificaron pacientes con un índice de masa corporal normal e hipoalbuminemia lo que nos indica que el IMC debe tomarse como una referencia adicional y no como única variable para el pesquaje de adultos con riesgo de malnutrición.

Algo similar a lo sucedido con la albúmina sucedió con la hemoglobina que también se comportó como un marcador tardío de desnutrición y como un pobre predictor del riesgo de malnutrición en adultos mayores a diferencia de la exploración con MNA.

Es aún más incierto estimar a través de la ingesta calórica en recordatorio de 24 horas el estado nutricional, en parte porque esta representa un corte transversal del momento en que se evalúa el fenómeno y su uso pudiera limitarse al consejo nutricional apoyado en las tendencias de consumo actuales de macronutrientes por los adultos mayores. Se encontraron pacientes en riesgo de malnutrición y que tienen una ingesta normal de carbohidratos hasta 41 (26,1%) e incluso alta en 34 (21,7%), esto último fue frecuente en adultos obesos. Se encontró también una ingesta de lípidos alta en pacientes con riesgo de malnutrición y también incluso en pacientes con malnutrición corroborada por MNA. Como mencionan Gómez R. y González¹⁰; existen diferencias significativas de acuerdo a la autosuficiencia y a la supervisión de la alimentación a lo que añadimos

que estas aunque relacionadas con el estado nutricional no son una medida suficiente para estimar este. Recientemente hemos encontrado que algunos parámetros que tiene que ver con la autosuficiencia y supervisión de la alimentación y que dependen de la estructura familiar se relacionan también con el estado nutricional cuando este es estimado por antropometría¹¹.

Al analizar los resultados de ingesta calórica de los principales grupos de macronutrientes entre los grupos categorizados con el MNA (malnutrición, riesgo de malnutrición y sin riesgo de malnutrición) con MNA se pudo observar que en el grupo de pacientes con malnutrición la media de la ingesta de kilocalorías aportadas por proteínas, lípidos e hidratos de carbono es significativamente inferior a la de los otros dos grupos (pacientes con riesgo y sin riesgo de malnutrición), en tanto entre estos dos últimos grupos se observó gran homogeneidad entre las medias de la ingesta para cada grupo, de forma que esta medida tampoco fue útil para estimar el riesgo de malnutrición.

En cuanto a la los resultados de Análisis de Varianza usado para comparar los grupos categorizados con el MNA a través de parámetros bioquímicos e inmunológicos (albúmina, hemoglobina, colesterol total proteínas séricas totales y cuenta de linfocitos), observamos nuevamente la diferencia entre las medias en el grupo malnutrido con respecto a los otros dos grupos, pero la diferencia entre el grupo de riesgo de malnutrición y sin riesgo de malnutrición, solo pudo notarse al estudiar ambos grupos con el estadístico *t* de student para determinar si hay o no diferencia entre sus valores medios, y encontramos solamente significancia en Hb y albúmina, en cambio los otros parámetros bioquímicos e inmunológicos evaluados fueron muy similares entre los dos grupos. Esto nos permite inferir que aparentemente hemoglobina y albúmina son mejores predictores del riesgo de malnutrición en adultos mayores que los otros parámetros bioquímicos e inmunológicos evaluados, aunque la magnitud de estos efectos requieren ser tratados con otro diseño experimental.

Finalmente el MNA mostró alta correlación con otras de las usadas para caracterizar el estado nutricional del adulto mayor, estas fueron: la albúmina, Hb, y el IMC y en menor medida pero también en forma estadísticamente significativa con la cuenta de linfocitos. Aunque estas variables sugerimos no usarlas en forma única e independiente para estimar con alta confiabilidad el estado nutricional del adulto, mayor la combinación de estas determinaciones aportaría información adicional y finalmente una evaluación más completa. Llama la atención que el MNA fue entre las pruebas estudiadas la única que detectó con alta sensibilidad y especificidad no solo el estado nutricional del adulto mayor sino también a aquellos con riesgo de malnutrición. Se ha mencionado que la encuesta MNA en la población anglosajona (Guigoz Y, Vellas G, Garry P., 1996)¹² tienen una sensibilidad y especificidad, similares a los encontradas en este estudio cuando se evalúa el estado nutricional.

En una revisión de la literatura sobre MNA hasta la primera mitad del 2006, disponible en algunas de las bases de datos más importantes de ciencias de la salud, Guigoz afirma que MNA es un instrumento sensible y específico para evaluar el riesgo de malnutrición, incluso antes que este se refleje en el peso o en las cifras de proteínas séricas y que debe ser incluida en la evaluación del paciente geriátrico¹³, posición que concuerda con lo encontrado y sugerido en este trabajo. El punto de vista de sugerir la evaluación complementaria del estado nutricional con otras variables distintas a MNA pero de fácil acceso en pacientes geriátricos con riesgo de malnutrición concuerda con Izaola y col al señalar que al no existir un método ideal para evaluar el estado nutricional es recomendable hacer uso de estudios de estudios para complementar la evaluación¹⁴.

Conclusiones

La encuesta MNA identifica en forma temprana el riesgo de malnutrición en el adulto mayor a diferencia de los marcadores bioquímicos, inmunológicos, antropométricos y el estudio de la ingesta calórica usados en forma aislada debido a que la encuesta por si misma contiene parámetros antropométricos, de evaluación global, de nutrición y sobre la ingesta y también subjetivos que permiten una valoración integral del estado nutricional del adulto mayor.

El hecho que los parámetros que integran el MNA sean además sencillos de medir, fáciles de interpretar y de bajo costo y puedan ser realizados por cualquier persona capacitada permite su aplicación extensa en unidades de medicina familiar. El uso de otras variables bioquímicas, inmunológicas, antropométricas y el estudio de la ingesta calórica aunque complementan la valoración nutricional del adulto mayor, por si solos no son confiables para evaluar el estado nutricional integral del adulto mayor y generalmente se observan alterados en estadios avanzados de malnutrición.

De acuerdo a los resultados de esta investigación en un alto número de pacientes con IMC corporal normal, existe riesgo de malnutrición detectados con MNA. Sugerimos aplicar al menos una vez al año la evaluación del estado nutricional del adulto mayor con MNA

en la consulta de medicina familiar aún cuando estos tengan valores normales del IMC, y en individuos con malnutrición o con riesgo de malnutrición detectados con el MNA, complementar la evaluación del estado nutricional con la determinación de parámetros bioquímicos, inmunológicos, antropométricos y otros relativos a la ingesta calórica.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. XII Censo de Población y Vivienda 2005. [cited 2008 April 16]. Available from: <http://www.inegi.org.mx>.
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Secretaría de Salud. México. [cited 2008 Aug 22]. Available from <http://www.insp.mx/ensanut>
3. Velázquez-Alva MC, Rodríguez SG, Hernández ML. Desnutrición en las personas de edad avanzad. *Nutrición Clínica* 2003; 6 (1): 70-9.
4. Cervantes L, Montoya M. Aporte Dietético de energía y nutrientes en adultos mayores de México. *Nutrición Clínica* 2003; 6 (1): 2-8.
5. Vellas B, Garry PJ, Guigoz Y. Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and practice in the elderly. Nestlé Nutrition Workshop Series Volume 1. Karger, 1999.
6. Katz S, Akpom S y cols. A measure of primary sociobiological functions. *IJHS* 1976; 6: 493-507.
7. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
8. Diagnóstico nutricional. Instituto Mexicano del Seguro Social. [cited 2008 April 26]. Available from: <http://11.200.6.41.9080/atencionintegral/nutricion-y-dietetica>.
9. FAO. Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, 2001.
10. Gómez M, González F. Alta prevalencia de la desnutrición en ancianos españoles ingresados en un hospital general y factores asociados. *ALAN* 2005; 55 (1): 71-9.
11. Magaña-Ruiz P, Ibarra-Ramírez F, Ruiz-García J, Rodríguez-Orozco AR. Hay relación entre estado nutricional estimado por antropometría y tipología familiar en niños mexicanos entre 1 y 4 años de edad. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 751-52.
12. Guigoz Y, Vellas B, Garry P. Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996; 54 (Supl. 2): 559-65.
13. Guigoz Y The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10 (6): 466-87.
14. Izaola O, de Luis Román DA, Cabezas G, Rojo S, Cuellar L, Terroba MC, Aller R, González Sagrado M. Mini Nutritional Assessment (MNA) como método de evaluación nutricional en pacientes hospitalizados. *An Med Interna* 2005; 22: 313-6.

Original

Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera

F. T. Pérez Durillo¹, M.^a D. Ruiz López², P. R. Bouzas³ y A. Martín-Lagos²

¹Unidad de Gestión Clínica San Felipe. Distrito Sanitario de Jaén. Jaén. ²Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. Granada. ³Departamento de Estadística e I. O. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. Granada. España.

Resumen

Fundamento y objetivo: La desnutrición es muy frecuente en mayores con fractura de cadera, y se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones, morbilidad y mortalidad. Existen pocos estudios que evalúen el riesgo nutricional en estos pacientes. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la prevalencia de desnutrición y riesgo nutricional en mayores al ingreso hospitalario tras una fractura de cadera.

Población y método: Se ha realizado un estudio observacional para evaluar el estado nutricional de 80 pacientes ancianos con fractura de cadera. Se ha determinado la capacidad funcional, parámetros antropométricos, bioquímicos y un estudio de la dieta. El riesgo nutricional se ha determinado por el test MNA.

Resultados: la aplicación del test MNA muestra que un 8,8% de los pacientes están desnutridos, el 43,7% presentan una situación de riesgo nutricional y el 47,5% están bien nutridos. Según el IMC la prevalencia de desnutrición es del 5%. La ingesta de energía y micronutrientes es baja y podría contribuir al desarrollo de complicaciones tras la cirugía.

Conclusión: Nuestro estudio muestra una elevada prevalencia de riesgo nutricional en pacientes ancianos con fractura de cadera. Por tanto, la inclusión del test MNA en la evaluación clínica preoperatoria de estos pacientes podría contribuir a una mejor intervención nutricional durante la estancia hospitalaria así como a dar un consejo dietético específico para evitar la desnutrición post quirúrgica.

(Nutr Hosp. 2010;25:676-681)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4479

Palabras clave: Ancianos. Fractura de cadera. Evaluación nutricional. Riesgo nutricional.

NUTRITIONAL STATUS IN ELDERLY PATIENTS WITH A HIP FRACTURE

Abstract

Background and objective: Undernutrition is very common in elderly patients with a hip fracture. Malnutrition is associated with increased risk of complications after surgery. Few data exist about the presence of nutritional risk in these patients. The aim of this study was to evaluate the prevalence of undernutrition and the nutritional risk in elderly patients with a hip fracture admitted to a hospital.

Patients and method: A cross sectional study assessing the nutritional status of 80 patients with hip fracture (mean age 80 years) was carried out. Functional capacity, anthropometric measurements, biochemical markers and dietary intake were evaluated. The Mini Nutritional Assessment test has been used to detect nutritional risk.

Results: 8.8% of patients were undernourished. 43.7% at risk of malnutrition and 47.5% well-nourished according to MNA test. If only BMI was considered the prevalence of malnutrition was 5%. Energy and micronutrient intake was low and could contribute to the development of complications after surgery.

Conclusions: Our study shows a high prevalence of nutritional risk in elderly patients with a hip fracture. The inclusion of MNA in the preoperative evaluation could contribute to a better nutritional intervention during their stay in the hospital and to provide specific dietary advices to avoid malnutrition after surgery.

(Nutr Hosp. 2010;25:676-681)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4479

Key words: Elderly. Hip fracture. Nutritional evaluation. Nutritional risk.

Correspondencia: Francisco Tomás Pérez Durillo.
Unidad de Gestión Clínica San Felipe.
Distrito Sanitario de Jaén.
C/ Velázquez, 6.
23710 Bailén. Jaén. España.
E-mail: ft_perez@yahoo.com

Recibido: 8-VII-2009.
Revisado: 24-VII-2009.
Segunda revisión: 18-VIII-2009.
Aceptado: 22-XI-2009.

Introducción

La fractura de cadera de origen osteoporótico es una de las principales causas de discapacidad y de pérdida de calidad de vida en la población mayor¹. En España la incidencia se estima en 551 casos por cada 100.000 habitantes mayores de 65 años², con un coste medio del tratamiento por fractura de 9.996 € y con más días de hospitalización que los infartos³. La mortalidad hospitalaria en este tipo de pacientes es de un 5,3%².

La predisposición de padecer una fractura de cadera se relaciona con factores muy diversos como la edad avanzada, sexo femenino, fracturas anteriores, enfermedades sistémicas, medicación, estilo de vida, discapacidad funcional y malnutrición^{1,4}. La presencia de desnutrición o riesgo nutricional en el momento de la fractura es un factor que se relaciona además con un aumento de la duración de la estancia hospitalaria tras la intervención, así como un aumento del riesgo de complicaciones, morbilidad y mortalidad^{5,6}.

Numerosos estudios indican una elevada prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados por rotura de cadera⁵⁻⁹, si bien las cifras varían ampliamente en función de los diferentes marcadores nutricionales y valores de referencia utilizados para establecer los distintos tipos y grados de desnutrición. La mayoría de los estudios contemplan indicadores antropométricos y bioquímicos y son escasos los que realizan una valoración de la ingesta dietética antes de la fractura¹⁰ o durante la estancia hospitalaria^{11,12}. Una ingesta baja en energía, conlleva un déficit importante en proteínas y micronutrientes y es el primer paso para el desarrollo de una desnutrición. En el caso de las patologías óseas, un adecuado estado nutricional en proteínas, calcio y vitamina D se relaciona con un contenido adecuado de masa magra, que se refleja en una mayor fuerza muscular y mejor capacidad funcional y una mayor densidad ósea, factores que pueden reducir el riesgo de caídas y fracturas de origen osteoporótico¹³.

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una evaluación nutricional completa que incluye parámetros antropométricos, bioquímicos, valoración de la capacidad funcional así como una valoración de la dieta en una población mayor ingresada tras una fractura de cadera de origen osteoporótico. Así mismo se ha utilizado el test Mini Nutritional Assessment (MNA) para evaluar el riesgo nutricional de esta población, que no es detectado por los parámetros nutricionales anteriormente citados.

Material y método

Se ha realizado un estudio descriptivo en un total de 80 pacientes, con fractura de cadera que ingresaron en el servicio de Traumatología del Hospital Neurotraumatológico del Complejo Hospitalario de Jaén entre febrero y mayo de 2008 y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad superior a 65 años, diag-

nosticados de fractura de cadera de origen osteoporótico, y que precisaron de intervención quirúrgica. Los pacientes, tras ser informados verbalmente del objetivo del estudio, dieron su consentimiento a participar en el mismo. El estudio se realizó siguiendo las normas de la declaración de Helsinki.

Durante los primeros 3 días de ingreso se realizó una entrevista estructurada a cada paciente, o a los familiares cuando el estado mental del paciente no lo permitía, en la que se recogieron datos sociodemográficos: edad, sexo, estado civil, convivencia (sólo o con familiares), ocupación durante la vida laboral, nivel de estudios e ingresos económicos. La capacidad funcional previa a la fractura se evaluó mediante el índice de Barthel¹⁴, que determina la autonomía para realizar actividades básicas de la vida diaria y el minimental test de Folstein¹⁵, que determina posibles alteraciones cognitivas.

Los parámetros antropométricos determinados fueron: altura talón-rodilla (cm) y circunferencia de la pantorrilla (CP; cm) (en la pierna no fracturada), circunferencia del brazo (CB, cm), pliegue cutáneo tricipital (PT, mm), pliegue cutáneo bicipital (PBi, mm) y pliegue cutáneo subescapular (PSc, mm). Se utilizó una cinta antropométrica metálica flexible Holtain LTD de sensibilidad de 1 mm y un caliper Holtain LTD de sensibilidad de 0,2 mm. Todas las medidas se tomaron siguiendo las recomendaciones de la OMS¹⁶. Debido a que los pacientes se encontraban encamados, el peso (kg) y la talla (cm) se estimaron de forma indirecta mediante las fórmulas de Chumlea^{17,18}. A partir de los valores de peso y talla se obtuvo el índice de masa corporal (IMC, kg/m²). Se consideraron indicativos de desnutrición severa los valores antropométricos por debajo del percentil 10 de la población de referencia¹⁹.

El día del ingreso se tomaron muestras de sangre y se determinó: hemoglobina (g/dl) y recuento de linfocitos (/μl) como marcadores nutricionales. Estas determinaciones se realizaron en un analizador Advia 1200 de Bayer HealthCare Diagnostics.

La ingesta dietética previa a la fractura se valoró mediante una entrevista dietética y un recuerdo de 24 horas durante 3 días²⁰. La transformación de alimentos en energía y nutrientes se realizó con el programa informático Alimentación y Salud versión 2.0²¹. Como recomendaciones nutricionales se tomaron las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs)²².

Se recogió información sobre el tipo de fractura (extra e intracapsular), duración de la estancia hospitalaria, tipo de alta (domicilio habitual, hospital de crónicos o *exitus letalis*) y complicaciones durante el ingreso (úlceras por presión, infección del tracto urinario, pielonefritis, infección de la herida quirúrgica, neumonía, tromboflebitis, etc.).

Por último, se evaluó el riesgo nutricional a través del test MNA²³ que consta de 18 preguntas agrupadas en 4 apartados que recogen: datos antropométricos, evaluación global, ingesta dietética y evaluación subjetiva. La puntuación máxima es de 30 puntos y permite clasificar a los individuos en: bien nutridos (≥ 24 pun-

Tabla I
Capacidad funcional, parámetros antropométricos y bioquímicos de la muestra en función del sexo

	Total (n = 80)	Hombres (n = 24)	Mujeres (n = 56)
Edad (años)	80,6 (6,3)	82,2 (7)	80,0 (5,9)
Índice de Barthel			
Dependiente total (%)	2,5	–	3,6
Dependiente severo (%)	3,7	4,2	3,6
Dependiente moderado (%)	8,8	4,2	10,7
Dependiente leve (%)	53,7	62,5	50
Independiente (%)	31,3	29,1	32,1
Test minimental de Folstein			
Deterioro cognitivo grave (%)	17,5	25	14,3
Deterioro cognitivo moderado (%)	30	29,2	30,4
Normal o sospecha de deterioro cognitivo (%)	52,5	45,8	55,4
Peso (kg)	67,7 (13,5)	73,6 (15,8)	65,1 (11,6)*
Talla (cm)	157,5 (8,4)	163,0 (8,3)	155,2 (7,3)*
IMC (kg/m ²)	27,1 (4,4)	27,6 (4,9)	26,9 (4,2)
PT (mm)	5,5 (2,3)	7,5 (1,9)	4,6 (1,9)*
PBi (mm)	8,1 (4,8)	6,0 (4,3)	9,0 (4,7)*
PSc (mm)	20,7 (9,8)	17,8 (10,5)	22,0 (9,3)
CB (cm)	26,8 (3,9)	27,0 (4,9)	26,7 (3,4)
CP (cm)	31,9 (4,0)	32,1 (4,7)	31,8 (3,7)
Hemoglobina (g/dl)	13,2 (2,0)	13,8 (1,9)	13,0 (1,8)
Recuento linfocitos (/μl)	1.592 (1310)	1.515 (734)	1.625 (149)

*diferencias significativas (p < 0,05) entre sexos.

tos), en riesgo de desnutrición (entre 23,5-17 puntos) y desnutridos (< 17 puntos).

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y las variables cualitativas en frecuencias (%). La mayoría de las variables estudiadas no presentan una distribución Normal pues sus coeficientes de simetría y curtosis no están dentro de los límites [-2,+2]. Tampoco presentan homogeneidad de varianzas por subgrupos al realizar algún ANOVA. Por tanto, se ha recurrido a los tests de Welch y de Brown-Forsythe para variabilidad no necesariamente homogénea y por su robustez en caso de no normalidad así como el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para tener en cuenta un test poco sensible a los posibles valores anómalos. Se ha considerado un nivel de significación del 0,05. Se han estudiado también las posibles correlaciones lineales. El análisis estadístico de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

De los 80 pacientes estudiados, 24 eran varones y 56 mujeres con una edad media de 80,6 (6,3) años; 82,2 (7) años los hombres y 80,0 (5,9) años las mujeres. Respecto al estado civil un 41,7% de los hombres y un 71,4% de las mujeres eran viudos; un 58,3% de los hombres y un 23% de las mujeres estaban casados y solamente el 5,4% de las mujeres eran solteras. El 25%

de los pacientes vivían solos mientras que el resto vivían con su cónyuge o familiares. Durante su vida activa el 64,3% de las mujeres fueron amas de casa y el 62,5% de los hombres realizaron trabajos agrícolas. Con respecto al nivel de educación un 67,5% sólo sabían leer y escribir, el 22,5% de los pacientes eran analfabetos y sólo una paciente cursó Bachiller. El 73,8% de los pacientes tenían unos ingresos mensuales entre 500 y 1.000 euros, mientras que el 20% percibían menos de 500 euros mensuales.

En la tabla I se muestran los resultados obtenidos tras la valoración de la capacidad funcional y los valores medios de los parámetros antropométricos y bioquímicos. El índice de Barthel indica que más del 80% tanto en hombres como mujeres presenta un elevado nivel de independencia para la realización de las actividades básicas de la vida diaria. Un 25% de los hombres y un 14% de las mujeres muestra un deterioro cognitivo grave según el test mini mental de Folstein. Al considerar los valores antropométricos de referencia de población mayor¹⁹ la desnutrición severa (valor inferior al percentil 10) afecta al 5% según el IMC, al 6,2% según el PSc, al 8,7% según la CB y al 31,2% según PT. Un 63,7% de la muestra presenta un recuento linfocitario inferior a 1.500/μl (desnutrición proteica).

Los resultados obtenidos de la entrevista dietética indican que el 60% de los pacientes suelen comer en su domicilio, el 30% en casa de sus familiares y el 10% restante en residencias. El 60% de los pacientes reali-

Tabla II
Ingesta de energía y nutrientes de la muestra en función del sexo

	Total (n = 80)	Hombres (n = 24)	Mujeres (n = 56)
Energía (kcal)	1.442 (320)	1.503 (275)	1.416 (337)
Proteínas (g)	60 (25)	56 (13)	61 (29)
Lípidos (g)	55 (14)	56 (13)	55 (16)
Carbohidratos (g)	179 (52)	186 (61)	177 (49)
Colesterol (mg)	199 (184)	226 (282)	188 (123)
Fibra (g)	16 (5,2)	15 (3,8)	16 (5)
Calcio (mg)	811 (339)	743 (229)	841 (374)
Fósforo (mg)	924 (306)	911 (250)	929 (330)
Magnesio (mg)	250 (74)	239 (45)	255 (83)
Hierro (mg)	11 (7)	10 (3)	11 (8)
Vit.A (µg)	501 (448)	360 (120)	562 (520)
Vit.D (µg)	5,1 (2,9)	2,2 (3,2)	6,3 (3,5)
Vit.E (mg)	6,8 (4,6)	5,6 (2,1)	7,4 (5,3)
Vit.B ₁ (mg)	0,9 (0,6)	0,7 (0,2)	1,0 (0,7)
Vit.B ₂ (mg)	1,3 (0,7)	1,1 (0,3)	1,4 (0,7)
Niacina (mg)	12,3 (5,9)	11,2 (4,5)	12,8 (6,4)
Vit.B ₆ (mg)	1,2 (0,7)	1,1 (0,5)	1,2 (0,8)
Vit.B ₁₂ (µg)	9,9 (7,6)	8,6 (5,3)	10,5 (8,2)
Vit.C (mg)	116 (68)	78 (55)	132 (67)
Ac. fólico (µg)	190 (66)	170 (55)	199 (69)

zan 3 comidas al día, mientras que el 30% hacen 4 comidas al día. Entre los alimentos preferidos, más del 25% prefieren las legumbres y la carne es el alimento menos deseado para el 50% de los pacientes. Las principales diferencias encontradas en función del sexo se refieren a la sensación de apetito, que aparece en el 62,5% de los hombres y solamente en el 37% de las mujeres, principalmente a la hora del almuerzo. Un 30% y un 45% de los hombres y de las mujeres respectivamente, seguían algún tratamiento dietético para el tratamiento de hipertensión y diabetes. Ninguno de los pacientes tomaba ningún tipo de suplemento o dieta adecuada para combatir la osteoporosis.

El contenido de la dieta en energía y nutrientes, determinado por un recuerdo de 24 h, durante 3 días previos al ingreso, se muestra en la tabla II. La ingesta media es de 1.503 (273) kcal/d en hombres y de 1.416 (337) kcal/d en mujeres, valores inferiores a los recomendados tanto en energía como en todos los micronutrientes cuantificados²².

El 70% de los pacientes fue diagnosticado de fractura extracapsular y el 30% de fractura intracapsular. El tiempo de estancia fue de 15,3 (5,8) días para los hombres y de 14,9 (12) días para las mujeres y la demora quirúrgica de 4,4 (3,9) días. El 20,8 % de los hombres y el 25% de las mujeres presentaron alguna complicación médica durante su ingreso. Durante su estancia hospitalaria fallecieron 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer), el 87,5% tanto de los hombres como de las mujeres al alta fueron derivados a su domicilio

habitual y 1 hombre y 6 mujeres fueron trasladados a un hospital para enfermos crónicos.

La puntuación media del test MNA fue de 22,8 (4,0) puntos, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. El 43,7% de la muestra se encuentra en situación de riesgo nutricional, el 8,8% desnutrido y el 47,5 % restante bien nutrido. En la tabla III se muestran los resultados obtenidos al clasificar la muestra en función del test MNA.

Discusión

La muestra estudiada tiene unas características similares a otros estudios en lo que respecta a la elevada edad media y al predominio de las mujeres^{7,8,24,25} y en cuanto al tipo de fractura y demora quirúrgica^{7,25}. El nivel para realizar las actividades básicas de la vida diaria según el índice de Barthel era aceptable y los resultados eran similares a los hallados en el estudio de Espauella y cols.²⁵. La moderada prevalencia de deterioro cognitivo, puede estar condicionada por el bajo nivel cultural de la muestra.

En cuanto a la valoración antropométrica, la desnutrición severa¹⁹ según el IMC afecta al 5% de la población, valor inferior al encontrado por otros autores que oscila entre 13,6 y 36%^{7,26,11}. Sin embargo la prevalencia de desnutrición severa según el PT afecta al 31,2% de la muestra, valor superior a los encontrados por otros autores^{9,26,7}, que oscilan entre un 19% y un 6,4%.

Tabla III
Resultados obtenidos tras la clasificación de la muestra en función de la situación nutricional determinada por el test MNA

	Categorías MNA		
	Desnutridos (n = 7)	En riesgo nutricional (n = 35)	Bien nutridos (n = 38)
Nº de pacientes (%)	8,8	43,7	47,5
Edad (años)	87,0 (4) ^a	81,6 (6)	78,0 (6,2)
IMC (kg/m ²)	21,7 (2,4) ^a	27,0 (4,1)	28,2 (4,1)
PT (mm)	10,9 (6,8)	11,4 (5,5)	15,5 (8,2)
PB (mm)	6,1 (4,5)	6,6 (2,9)	9,8 (5,6)
PSc (mm)	17,0 (11,1)	18,0 (8,3)	23,9 (10,1)
Índice de Barthel	50,7 (30) ^a	74,4 (22,4) ^b	93,0 (28)
Mini mental Folstein	15,4 (7) ^a	20,2 (6,6)	25,6 (3,2) ^c
Linfocitos totales (/µl)	1.640 (616,5)	1.281 (732,8)	1.871 (1.714)
Hospitalización (días)	17,3 (7,6)	14,5 (13,3)	15,1 (8,6)

^a diferencias significativas (p < 0,05) entre los grupos de desnutridos y bien nutridos.

^b diferencias significativas (p < 0,05) entre los grupos de desnutridos y en riesgo nutricional.

^c diferencias significativas (p < 0,05) entre los grupos en riesgo nutricional y bien nutridos.

El porcentaje de desnutrición obtenido en este estudio es similar al de Montero y cols.⁷ al considerar el PSc y los linfocitos totales. Estos autores, concluyen que la desnutrición calórica y proteica se relaciona con una peor recuperación funcional de los ancianos al año de la fractura. La edad es independiente de la capacidad funcional, y de los parámetros antropométricos y bioquímicos determinados.

La entrevista dietética refleja hábitos alimentarios similares a otros estudios¹⁰: un bajo nº de comidas al día, poca sensación de apetito, principalmente en mujeres, que podrían estar relacionados con la baja ingesta de energía que no alcanza los requerimientos energéticos estimados (2.054 kcal hombres y 1.873 kcal las mujeres)²⁰. Las proteínas representan el 15 % y 17% de la energía en hombre y en mujeres respectivamente, lo que supone 0,76 g/kg de peso en hombres y 0,93 g/kg de peso en mujeres. Si bien las recomendaciones se establecen en 0,8 g/kg de peso, la ingesta es insuficiente para hacer frente al estrés catabólico producido como consecuencia de la fractura en sí y de la cirugía y que persiste hasta 3 meses después de la cirugía²⁷. Es por ello que una intervención nutricional⁸ puede ser de gran utilidad para alcanzar los 1,2-1,5 g/kg de peso al día recomendados, con el fin de evitar pérdida de masa muscular y contribuir a una mejor recuperación de la capacidad funcional¹³. El resultado de un estudio realizado en 25 pacientes con una edad media de 85,3 años muestra como la hospitalización reduce la ingesta de energía. Tras la intervención quirúrgica, las dos semanas de hospitalización supuso una ingesta energética de solo el 59% de los requerimientos energéticos estimados¹¹. La dieta de las mujeres tiene una mayor densidad de nutrientes (cantidad de nutriente/1.000 kcal), lo que podría indicar una mejor selección de alimentos, sin embargo la ingesta de vitamina A, vitamina D y ácido fólico son deficitarias (ingesta inferior 2/3 RDA) en ambos sexos. La

ingesta de calcio y de vitamina D son inferiores a las ingestas adecuadas, establecidas en 1.200 mg/d y 15 µg/d respectivamente²². La dieta es un factor de riesgo para una adecuada recuperación de estos pacientes, si bien durante el tiempo de hospitalización de forma protocolizada a todos los pacientes con fractura de cadera de origen osteoporótico se les administra diariamente un suplemento proteico calórico en forma de batidos (Diasip® a los pacientes con Diabetes Mellitus, Fortisip® a los pacientes con estreñimiento y Resource hiperproteico® al resto de pacientes). Diversos estudios indican que dicha suplementación puede contribuir a un aumento de peso en los mayores desnutridos, pero los posibles beneficios sobre las complicaciones hospitalarias, reducción de estancia hospitalaria o mejora de la capacidad funcional es discutible^{28,29}.

Se han realizado pocos estudios que evalúen riesgo nutricional con el test MNA en pacientes con patología ósea²³. En mujeres no institucionalizadas se ha comprobado que una puntuación inferior a 27 puntos, duplica el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas en el 50% de la muestra²⁴. El riesgo nutricional en pacientes ingresados en un hospital de traumatología es del 22%, si bien solamente en un 20,8% el motivo de ingreso fue una rotura de cadera⁶. En un estudio de intervención nutricional sobre un total de 157 pacientes con fractura de cadera, más de un 50% presentaba riesgo nutricional en el momento del ingreso; valores bajos del MNA se relacionaron con complicaciones en un periodo de 4 meses de evolución⁸. Nuestros resultados indican que un 43% de la muestra están en situación de riesgo nutricional y un 8,8% están desnutridos. El estado nutricional determinado por el test MNA es independiente del recuento de linfocitos totales, del tiempo de hospitalización, así como de los indicadores antropométricos determinados, a excepción del IMC, habiendo

diferencias entre el grupo de los desnutridos y bien nutridos. Sin embargo el estado nutricional, depende de la capacidad funcional del mayor y del estado cognitivo (tabla III). Además, hay una correlación lineal entre la dependencia (i. Barthel) y el deterioro cognitivo (mini mental test de Folstein) ($r = 0,6316$) y entre la dependencia (i. Barthel) y la puntuación del test MNA ($r = 0,6649$), y entre el deterioro cognitivo (mini mental test de Folstein) y la puntuación del test MNA ($r = 0,6495$), lo cual indica que al aumentar el nivel de dependencia aumenta el deterioro cognitivo así como la desnutrición y que al aumentar el deterioro cognitivo aumenta también la desnutrición.

Los resultados de este estudio muestran que la prevalencia de desnutrición varía entre un 5% y más del 50% en función de los parámetros antropométricos y bioquímicos determinados. El estudio de la ingesta muestra un bajo contenido en energía y bajo aporte de micronutrientes, que pueden contribuir a una mala recuperación o a la presencia de complicaciones tras la intervención quirúrgica. Por tanto el estudio nutricional debe ser iniciado precozmente en este tipo de pacientes que ingresa con riesgo de desnutrición o desnutridos ya que su identificación puede ayudar al clínico a dirigir sus esfuerzos sobre aquellos que requieran un correcto aporte nutricional. La utilización del test MNA se postula además como un instrumento básico en la identificación de sujetos en riesgo de desnutrición antes de objetivarse un cambio en los parámetros bioquímicos y antropométricos y que permite un seguimiento y/o intervención nutricional en este tipo de pacientes que ya de por sí se pueden considerar muy vulnerables desde el punto de vista nutricional y en los que situaciones de dependencia o deterioro cognitivo son otro factor de riesgo añadido. Además, el hecho de que el 75% de los pacientes viva con su cónyuge o familiares hace reflexionar sobre la influencia de la forma de vida en el estado nutricional de esta población.

Referencias

- González-Montalvo JI, Alarcón-Alarcón T. Recuperar la función tras la fractura de cadera. Importancia de la nutrición... y de todo lo demás. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 733-4.
- Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42: 278-85.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe Salud y Género 2005. Economía de la Salud, 2005.
- Benetos IS, Babis GC, Zoubos AB, Beneteu V, Soucacos PN. Factors affecting the risk of hip fractures. *Injury* 2007; 38: 735-44.
- Formiga F, Chivite D, Mascaró J, Ramón JM, Pujol P. No correlation between mini-nutritional assessment (short form) scale and clinical outcomes in 73 elderly patients admitted for hip fracture. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 343-6.
- García Duque S, Pérez Segura G, Sanavia Morán E, de Juanes Pardo JR, Arrazola Martínez MP, Resines Erasum C. Control nutricional en pacientes de traumatología. *Nutr Hosp* 2008; 23: 493-9.
- Montero Pérez-Barquero M, García Lázaro M, Carpintero Benítez P. Desnutrición como factor pronóstico en ancianos con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 721-5.
- Oloffson B, Stenvall M, Lundström M, Svensson O, Gustafson Y. Malnutrition in hip fracture patients: an intervention study. *JCN* 2007; 16: 2027-38.
- Hommel A, Bjorkelung KB, Thorngren K-G, Ulander K. Nutritional status among patients with hip fracture in relation to pressure ulcer. *Clin Nutr* 2007; 26: 589-96.
- Carlsson P, Tidermark S, Ponzer A, Söderqvist A, Cederholm T. Food habits and appetite of elderly women at the time of a femoral neck fracture and after nutritional and anabolic support. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 117-20.
- Nemati M, Hickson M, Brynes AE, Ruxton CHS, Frost GS. Vulnerable patients with a fractured neck femur: nutritional status and support in hospital. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 209-18.
- Foss NB, Jensen PS, Kehlet H. Risk factors for insufficient perioperative oral nutrition after hip fracture surgery within a multi-modal rehabilitation programme. *Age Aging* 2007; 36: 538-43.
- Ruiz-López MD, Artacho R. Nutrición y envejecimiento. En: Gil Hernández ed. Tratado de Nutrición. Nutrición humana en el estado de salud. Tomo III, Madrid: Acción médica, 2005; pp. 433-66.
- Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 127-37.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- The expert subcommittee on the use and interpretation of anthropometry in the elderly: uses and interpretation of anthropometry in the elderly for the assessment of physical status. Report to the nutrition unit of World Health Organization. *J Nutr Health Aging* 1998; 2: 5-17.
- Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 564-8.
- Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for person 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 116-20.
- Alastrué A, Esquiús M, Gelonch J, Gonzalez F, Ruzafa A, Pastor MC, Barbany M, Scharz S, Broggi M. Población geriátrica y valoración nutricional. Normas y criterios antropométricos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28: 243-56.
- Salvador G, Palma I, Puchal A, Vilá M.C, Miserachs M, Illan M. Entrevista dietética. Herramientas útiles para la recogida de datos. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50: 46-55.
- Martínez de Victoria E, Mañas Almendro M. Alimentación y Salud V2.0 2008. CsG Software. Valencia.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Applications in dietary planning (2003). The National Academies press. Washington DC.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature- what does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 466-85.
- Salminen H, Säff M, Johansson SE, Ringertz H, Strender LE. Nutritional status, as determined by the Mini-Nutritional Assessment, and osteoporosis: a cross-sectional study of an elderly female population. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 486-93.
- Espauella J, Guyer H, Díaz-Escriú F, Mellado-Navas JA, Castells M, Pladevall M. Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Age and Ageing* 2000; 29: 425-31.
- Eneroth M, Olsson UB, Thorngren KG. Insufficient fluid and energy intake in hospitalised patients with hip fracture. A prospective randomised study of 80 patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 297-303.
- Hedström M, Ljungqvist O, Cederholm T. Metabolism and catabolism in hip fracture patients. Nutritional and anabolic intervention-a review. *Acta Orthop* 2006; 77: 741-7.
- Botella-Carretero JI, Iglesias B, Balsa JA, Zamarron I, Arrieta F, Vázquez C. Effect of oral nutritional supplements in normally nourished or mildly undernourished geriatric patients after surgery for hip fracture: a randomized clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 120-8.
- Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avanel A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15 (29:CD003288).

Original

Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica

M. Cano¹, J. Camousseigt², F. Carrasco², P. Rojas², J. Inostroza², A. Pardo², V. Faundez², P. Loncon³, A. Pacheco³ y M.^a E. Sanhueza³

¹Grupo Effects 262. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España. Laboratorio de Fisiología del Ejercicio. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. ²Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. ³Sección de Nefrología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Chile.

Resumen

Introducción: La evaluación de la composición corporal es de gran importancia en la pesquisa temprana de alteraciones en el estado nutricional por déficit o por exceso, sin embargo existen pocos métodos de campo confiables para este objetivo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

Objetivo: Evaluar la confiabilidad de estimaciones de composición corporal con distintos métodos en comparación con absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) como método de referencia, en pacientes portadores de IRC sometidos a hemodiálisis crónica periódica.

Pacientes y métodos: Se evaluó la composición corporal en 30 pacientes en hemodiálisis ($46,9 \pm 15,1$ años (18-76); IMC $25,9 \pm 5,7$ kg/m² (18,1-41,5)), observando la concordancia en el porcentaje de masa grasa (%MG) entre sumatoria de 4 pliegues (SP; calibrador Lange®) y bioimpedanciometría usando distintas ecuaciones (BIA; Biodinamics® 450) contra DEXA (Lunar DPX-L).

Resultados: ($X \pm DE$) Según IMC, 3 individuos tenían bajo peso (10%), 14 normopeso (46,7%), 7 sobrepeso (23,3%) y 6 obesidad (20%). El %MG con SP ($30,7 \pm 7,1\%$) difirió significativamente de DEXA ($27,3 \pm 10,3\%$; $p < 0,001$). Para BIA hubo diferencia significativa en %MG con ecuaciones de Deurenberg y Formica. El %MG obtenido con ecuaciones del equipo, de Segal, Lukaski y Kyle, no mostró diferencia significativa con DEXA. Con Kyle se observó la mejor concordancia (diferencia con DEXA: $-0,58 \pm 4,2\%$).

Conclusiones: Se encontró un bajo porcentaje de pacientes con bajo peso con respecto a estudios previos. Los pliegues cutáneos muestran una baja confiabilidad para estimar la masa grasa. La bioimpedanciometría, utilizando la ecuación de Kyle, podría ser un buen método de campo para la evaluación de pacientes en hemodiálisis.

(Nutr Hosp. 2010;25:682-687)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4445

Palabras clave: Hemodiálisis. Composición corporal. Impedancia bioeléctrica. DEXA. Masa grasa.

Correspondencia: Fernando Carrasco.
Departamento de Nutrición.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
C/ Independencia, 1027.
Santiago, Chile.
E-mail: fcarrasc@med.uchile.cl

Recibido: 13-VII-2009.
Aceptado: 23-IX-2009.

BODY COMPOSITION ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Abstract

Introduction: Assessment of body composition is paramount in early assessment of nutritional status impairments due to excess or deficit. There are, however, few field reliable methods for this objective for patients with chronic renal failure (CRF.)

Objective: To assess the reliability of the estimations of body composition by different methods as compared to dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) as the gold standard method in patients with CRF and on regular chronic haemodialysis.

Patients and methods: We assessed body composition in 30 haemodialysis patients (46.9 ± 15.1 years (18-76); BMI 25.9 ± 5.7 kg/m² (18.1-41.5)), observing agreement in the percentage of fat mass (%FM) between the sum of the 4 folds (SP; calibrator Lange®) and bioimpedantometry by using different equations (BIA; Biodynamics® 450) versus DEXA (Lunar DPX-L).

Results: ($X \pm SD$) By BMI, 3 subjects had low weight (10%), 14 normal weight (46.7%), 7 overweight (23.3%), and 6 obesity (20%). The %FM with SP ($30.7 \pm 7.1\%$) significantly differed from DEXA ($27.3 \pm 10.3\%$; $p < 0.001$). With BIA there was a significant difference in %FM with the Deurenberg and Formica equations. The %FM obtained with the manufacturer's equations (Segal, Lukaski and Kyle) did not show a significant difference from DEXA. With Kyle's equation we observed a better agreement (difference with DEXA: $-0.58 \pm 4.2\%$).

Conclusions: We found a low percentage of patients with low weight as compared to previous studies. The skin folds show low reliability to estimate the fat mass. The bioimpedantometry, using Kyle's equation may be a good field method to assess haemodialysis patients.

(Nutr Hosp. 2010;25:682-687)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4445

Key words: Haemodialysis. Body composition. Bioelectrical impedance. DEXA. Fat mass.

Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una enfermedad común en el mundo, estimándose que en el año 2010 habrá dos millones de pacientes en su etapa terminal, la que puede ser tratada sólo mediante diálisis o trasplante de riñón¹. En este tipo de pacientes se observa una relación inversa entre el riesgo absoluto de muerte y la función renal lo que genera grandes costos en los sistemas de salud².

Uno de los grandes problemas de los pacientes con enfermedad renal, y en especial los que están en diálisis, es la desnutrición, encontrándose una alta prevalencia que fluctúa entre un 16% y un 54%^{3,4}. La desnutrición es un importante predictor de morbilidad y mortalidad en estos pacientes⁴⁻⁸. Distintos estudios han demostrado que los pacientes con IMC elevado presentan una mayor sobrevida⁹⁻¹², encontrándose una correlación positiva entre sobrevida y masa grasa¹³.

La etiología de la desnutrición en esta población es multifactorial, siendo su causa más importante la ingesta nutricional insuficiente, y la anorexia es a su vez la causa más importante de esta ingesta reducida. Otras causas de desnutrición son el estado hipercatabólico que frecuentemente presentan estos pacientes y el procedimiento dialítico, proceso en el que se pierden aminoácidos, proteínas, vitaminas hidrosolubles y otros compuestos bioactivos^{3,14}.

Por último, la prescripción dietaria inadecuada es un factor importante en la génesis de la desnutrición, ya que frecuentemente se privilegia la restricción de alimentos por sobre una adecuada consejería nutricional, lo que agrava aún más el estado nutricional⁸.

Para realizar una evaluación del estado nutricional se ha propuesto que es necesario combinar métodos⁸. Usualmente ésta se hace mediante mediciones antropométricas (peso, talla, medición de pliegues cutáneos), evaluación de ingesta (a través de encuestas) y marcadores bioquímicos tales como albúmina sérica, prealbúmina, creatinina, linfocitos, transferrina y colesterol¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, todos estos métodos tienen algunos problemas. Se ha planteado que las mediciones antropométricas podrían subestimar el grado de desnutrición proteica en estos pacientes¹⁷. Algunos marcadores bioquímicos como la albúmina y la creatinina han demostrado un mayor valor predictivo de mortalidad, y más recientemente también la prealbúmina¹⁸, aunque ellos, especialmente la albúmina, tienen la desventaja de que pueden ser alterados por la naturaleza, gravedad y extensión de varias patologías¹⁹. En la insuficiencia renal crónica, la sobrecarga de volumen puede causar una disminución en los niveles de albúmina y prealbúmina, a pesar de haber un estado nutricional adecuado. A pesar de esto la albúmina ajustada según estado inflamatorio ha seguido siendo, aunque con menor peso estadístico, un predictor independiente de mortalidad³.

En los pacientes con IRC, es frecuente la desnutrición con pérdida de masa muscular y se han ocupado diversos métodos para evaluarla: antropometría, ciné-

tica de creatinina, bioimpedanciometría y absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), habiéndose demostrado este último como el más confiable^{8,20}.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica, la concordancia de las estimaciones de composición corporal a través de antropometría y métodos de conductividad eléctrica, en comparación con DEXA como método de referencia.

Material y método

Sujetos

Se evaluaron 30 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), sometidos a hemodiálisis periódica, mayores de 18 años, a los cuales se les explicó el propósito de la investigación y se les describió los procedimientos a los que serían sometidos, su duración, los eventuales beneficios y riesgos, el modo como se enfrentarían posibles complicaciones, la voluntariedad de la participación y la confidencialidad, a fin de obtener un consentimiento informado. El presente trabajo fue aprobado por los Comités de Bioética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, y cumple con las normas éticas exigidas en la Declaración de Helsinki para estudios en seres humanos.

Las características de estos pacientes se presentan en la tabla I. La etiología de la IRC fue: nefropatía diabética: 5 pacientes (16,7%); hipertensión arterial: 3 pacientes (10%); pielonefritis crónica: 4 pacientes (13,3%); enfermedad poliquística: 2 pacientes (6,7%); lupus eritematoso sistémico: 2 pacientes (6,7%); vasculitis: 1 paciente (3,3%); síndrome hemolítico urémico: 1 paciente (3,3%); desconocida: 12 pacientes (40%). Los sujetos presentaban la siguiente distribución de IMC: 3 pacientes bajo peso (10%), 14 con normopeso (46,7%), 7 con sobrepeso (23,3%), 5 obesos (16,7%) y 1 paciente con obesidad mórbida (3,3%).

Se excluyeron del trabajo aquellos pacientes amputados de extremidades, hospitalizados recientes (1 mes), portadores de marcapasos, aquellos que tenían prótesis metálicas, embarazadas, y los pacientes con diagnósticos concomitantes de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática o cáncer terminal.

Tabla I
Características generales de la muestra (n = 30)

Variable	Promedio $\pm$ desviación estándar (rango)
Sexo (F/M)	19/11
Edad (años)	47,6 $\pm$ 15,5 (18-76)
Peso (kg)	64,8 $\pm$ 14,5 (44,5-106)
Talla (m)	1,59 $\pm$ 0,09 (1,45-1,75)
IMC (kg/m ²)	25,8 $\pm$ 6,01 (18,1 - 41,4)

IMC: índice de masa corporal.

Antropometría

Se registró el peso con precisión de 0,1 kg, inmediatamente después de la diálisis, con balanza digital SECA modelo 767 (Vogel & Halke GMBH & Co, Hamburg, Alemania). La estatura se determinó con un estadiómetro adosado a la balanza (con precisión de 0,5 cm). Las mediciones fueron hechas sin calzado y con ropa ligera. El perímetro braquial se registró con una cinta métrica estándar para antropometría. Se midieron los pliegues bicipital, tricipital, subescapular, y suprailíaco, con un calibrador de pliegues cutáneos Lange, aproximado al milímetro más cercano. Con estos valores se efectuó la suma de 4 pliegues y se analizó la composición corporal según las tablas de Durnin y Womersley²¹.

Determinaciones de composición corporal

Se efectuó análisis de absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) de cuerpo entero. Las mediciones se hicieron 1 hora post-diálisis, con equipo Lunar DPX-L (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Se midió porcentaje de masa grasa, tejido libre de grasa y masa mineral ósea. Además se registró la densidad mineral ósea en columna lumbar (segmentos L2-L4) y cuello femoral. La información entregada fue analizada con el software del fabricante versión 4.7e para todas las determinaciones.

Se realizó análisis de impedanciometría bioeléctrica (BIA) con un sistema tetrapolar de frecuencia única (50 kHz, 800 mA), con un equipo Biodynamics® modelo 450 (Biodynamics Corp. Seattle, Washington, USA). La BIA se efectuó en el hemitruco contralateral al que presentaba el acceso vascular para la hemodiálisis y se realizó inmediatamente después del DEXA. Para estimar el porcentaje de masa libre de grasa y de masa grasa se empleó la ecuación del equipo. Además se emplearon ecuaciones desarrolladas en población normal: Segal²², Lukaski²³, Deurenberg²⁴, Kyle²⁵, y en población con IRC en hemodiálisis: Fornica²⁶.

Análisis estadístico

Se determinó la distribución normal de los datos a través del test de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar la concordancia entre los diferentes métodos de determinación de la composición corporal se utilizó el método de Bland y Altman²⁷. Los parámetros con distribución normal se analizaron con test *t* de Student de muestras dependientes. Se ocupó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre variables. Para todas las pruebas anteriores, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con el programa computacional SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois).

Tabla II
Evaluación de la composición corporal por absorción de rayos X de doble energía (DEXA) (n = 30)

Variable	Promedio $\pm$ desviación estándar (rango)
Masa libre de grasa (g)	43.828,8 $\pm$ 7.628,8 (31.350-60.502)
Masa grasa (g)	17.607,2 $\pm$ 9.898,7 (2.376-45.520)
Contenido mineral óseo (g)	2.268,3 $\pm$ 501,0 (1.316-3.554)
Masa grasa (%)	27,3 $\pm$ 10,3 (5,2-49,3)

Resultados

Todas las variables analizadas presentaron una distribución normal y se resumen como promedio $\pm$ desviación estándar. Los resultados obtenidos con DEXA se muestran en la tabla II, obteniéndose un porcentaje de masa grasa (%MG) de 27,3 $\pm$ 10,3%. El porcentaje de masa grasa (%MG) obtenido por sumatoria de pliegues cutáneos fue de 30,7 $\pm$ 7,1%. En la tabla III se presentan los valores de %MG utilizando las distintas ecuaciones de estimación para impedanciometría, los valores obtenidos de la sumatoria de pliegues y se comparan con los valores obtenidos mediante DEXA. Se observa que el %MG estimado por sumatoria de pliegues ($p < 0,001$), y los obtenidos por BIA con las ecuaciones de Deurenberg ($p < 0,001$) y Formica ($p < 0,001$) presentaron diferencias significativas con el %MG medido por DEXA.

Se usaron 3 criterios para analizar la mejor concordancia en el %MG entre la estimación y el estándar: menor promedio de diferencia entre estimación y medición con DEXA (residual); menor dispersión de los residuales (menor valor de ± 2 DE) y ausencia o baja correlación entre la diferencia entre métodos y la media entre la estimación y la medición con DEXA. Los resultados de este análisis se resumen en tabla IV. Los métodos que presentaron una mejor concordancia fueron BIA con las ecuaciones de Lukasky y de Kyle.

Tabla III
Comparación del porcentaje de masa grasa obtenido por distintos métodos y ecuaciones en comparación con absorción de rayos X de doble energía (DEXA)

Método	% de masa grasa Promedio $\pm$ desviación estándar (rango)	<i>p</i>
DEXA	27,3 $\pm$ 10,3 (5,2-49,3)	
Sumatoria de pliegues	30,7 $\pm$ 7,1 (14,9-43,9)	< 0,001
Equipo Biodynamics® 450	26,6 $\pm$ 7,9 (13,1-43,6)	NS
Ecuaciones de Segal	26,7 $\pm$ 12,0 (5,7-47,9)	NS
Ecuación de Deurenberg	33,9 $\pm$ 9,1 (12,9-51,5)	< 0,001
Ecuación de Lukaski	26,8 $\pm$ 9,1 (10,0-47,0)	NS
Ecuación de Formica	35,7 $\pm$ 10,0 (16,2-56,1)	< 0,001
Ecuación de Kyle	26,7 $\pm$ 9,1 (5,2-44,8)	NS

Tabla IV
Concordancia entre distintos métodos de estimación del porcentaje de masa grasa y la medición realizada con absorción de rayos X de doble energía (DEXA)

Método	Promedio residual	Desviación estándar	Correlación* entre residual y promedio medición-estimación
BIA Biodynamics® 450	-0,67	5,29	$r = -0,48$; $p < 0,01$
BIA Segal	-0,52	4,86	$r = 0,34$; $p = 0,06$
BIA Lukaski	-0,48	5,95	$r = -0,22$; $p = \text{NS}$
BIA Kyle	-0,58	4,19	$r = -0,31$; $p = \text{NS}$

Residual: diferencia en % de masa grasa entre estimación por BIA y medición por DEXA; BIA: bioimpedanciometría.

*Correlación positiva indica una mayor **sobreestimación** del método a mayor % de masa grasa del sujeto; correlación negativa indica una mayor **subestimación** a mayor % de masa grasa del sujeto.

Esta última presentó la menor desviación estándar de los promedios de la diferencia estimación-medición. En las figuras 1 y 2 se muestra la representación gráfica de Bland y Altman de concordancia entre dos métodos que no presentaron diferencia significativa con el %MG medido por DEXA.

Además del %MG, con BIA se registraron algunas propiedades bioeléctricas observándose una resistencia de $523,8 \pm 91,3$ ohms ($306,3\text{--}747,9$), reactancia de $65,5 \pm 16,9$ ohms ($28,8\text{--}93,3$) y ángulo de fase de $7,1 \pm 1,0$ rad° ($4,5\text{--}9,0$).

Se realizó análisis de regresión lineal para identificar los mejores predictores del %MG. Las variables sexo, peso, talla, reactancia y ángulo de fase explicaron un 87% de la variabilidad en el %MG ($p < 0,01$; $r^2 = 0,87$).

Discusión

En el presente trabajo destaca que sólo un 10% de los pacientes presentó bajo peso, lo que contrasta con la mayoría de los estudios que muestran una mayor prevalencia de desnutrición^{3,4}. Sin embargo, en un reciente estudio realizado en población hispánica (con etiologías de IRC comparables) la prevalencia de desnutrición es similar (7%) a la encontrada en nuestra serie²⁸, y en otra serie, también en España, sólo el 3,2% de los pacientes mostraban bajo peso y el 84% tenía IMC normal²⁹.

Para comparar los distintos métodos y ecuaciones se ocupó como parámetro el porcentaje de masa grasa, dado a que esta variable sufre menor variación por efecto de los cambios en el estado de hidratación corporal que la masa libre de grasa^{30,31}. Este hecho es especialmente relevante en los pacientes en hemodiálisis que pueden presentar grandes diferencias de hidratación, lo que podría alterar la estimación y la adecuada comparación entre los métodos. Además la masa grasa presenta para el DEXA un menor coeficiente de variación intramuestral independiente de la velocidad de barrido utilizada³².

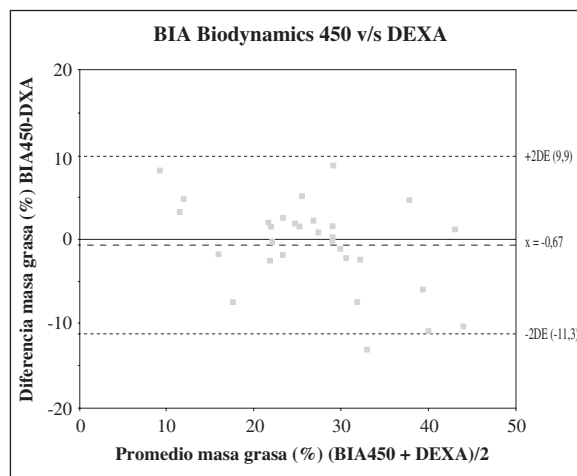


Fig. 1.—Gráfico de concordancia de Bland & Altman entre el porcentaje de masa grasa (%MG) estimado por bioimpedanciometría (BIA) con la ecuación del equipo y el %MG medido por DEXA.

La estimación de masa grasa por sumatoria de pliegues cutáneos presentó una diferencia significativa con respecto a la medición por DEXA. Además su comportamiento fue diferente para los distintos grados de IMC, sobreestimando la masa grasa en los sujetos delgados y subestimándola en los obesos, lo que no permite realizar un ajuste de la ecuación empleada para mejorar la estimación de la masa grasa. Por esta razón sería desaconsejable utilizar este método en la evaluación de la composición corporal en pacientes con IRC en hemodiálisis. Contrariamente, un estudio concluye que es aconsejable el uso de medición de pliegues corporales, aunque en él no se evaluó si la exactitud de la estimación era homogénea en todo el rango de IMC de los pacientes³³.

Entre las características bioeléctricas de la muestra destaca que el ángulo de fase promedio es superior a los valores publicados para pacientes de similares características³⁴, lo que podría explicarse por un menor dete-

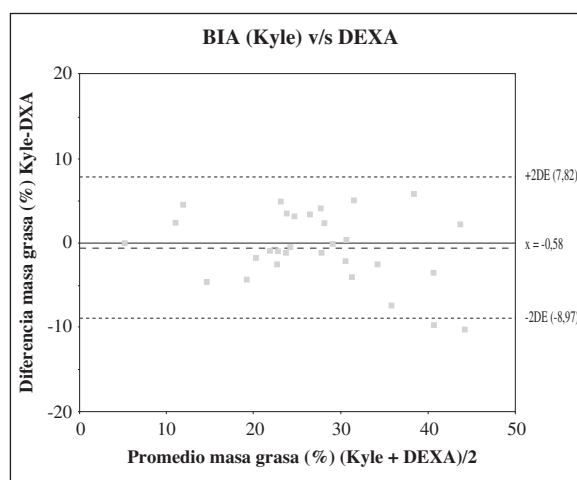


Fig. 2.—Gráfico de concordancia de Bland & Altman entre el porcentaje de masa grasa (%MG) estimado por bioimpedanciometría (BIA) con la ecuación de Kyle y el %MG medido por DEXA.

rioro de la masa libre de grasa en nuestra población.

El porcentaje promedio de masa grasa obtenida por BIA tuvo una gran variabilidad según la ecuación empleada, fluctuando entre 27 y 36%. La fórmula del equipo sobreestimó la masa grasa en pacientes con bajo peso y la subestimó en aquellos con sobrepeso, lo que le resta confiabilidad para su uso en esta población. La fórmula de Segal tuvo una tendencia a subestimar el %MG en los pacientes delgados y sobreestimarlos en los obesos, por lo que tampoco sería recomendable para los pacientes en hemodiálisis.

Las ecuaciones de Lukaski y Kyle presentaron la mejor concordancia con el método de referencia, por la menor diferencia en el promedio de %MG, y correlaciones no significativas entre el promedio y la diferencia estimación-medición, lo que significa que no hubo una sub o sobreestimación de la masa grasa dependiente del estado nutricional del paciente. De estas 2 ecuaciones, la de Kyle tuvo una menor desviación estándar de las diferencias estimación-medición, por lo que sería la más apropiada para estimar el porcentaje de masa grasa mediante bioimpedanciometría en una población de pacientes con IRC en hemodiálisis.

Existen pocos estudios que comparen la evaluación de la composición corporal realizada mediante antropometría, BIA y DEXA en una población con características similares a las del presente trabajo. En un estudio publicado por Chertow y cols.³⁵ se concluye que BIA tiene una buena concordancia en la estimación de la masa celular corporal en comparación con un modelo que combina DEXA con mediciones de agua corporal total y extracelular. Más aún, no se encuentran en la literatura trabajos que comparen las distintas ecuaciones desarrolladas para estimar la composición corporal por BIA en pacientes con IRC en hemodiálisis.

En nuestra serie un 87% de la variabilidad del porcentaje de masa grasa se puede predecir conociendo las variables sexo, peso, talla, reactancia y ángulo de fase, variables que concuerdan en su valor predictivo con lo encontrado en otros estudios³⁶, lo cual explica porque se logró una mejor concordancia con la ecuación de Kyle, que incluye 4 de esas variables, en vez de una ecuación específica para pacientes hemodializados, como es la de Formica, que considera sólo las variables sexo, talla y resistencia.

Conclusiones

La bioimpedanciometría como método de evaluación de la masa grasa, presenta la mejor concordancia con el método de referencia (DEXA) cuando se utiliza la ecuación de Kyle, en comparación con la estimación por pliegues cutáneos y con otras fórmulas empleadas usualmente para la evaluación de composición corporal en sujetos sanos y en pacientes con IRC. Por lo anterior, se sugiere aplicar la ecuación de Kyle cuando se utilice BIA como método de evaluación de la composición corporal en pacientes con IRC en hemodiálisis.

Agradecimientos

Agradecemos a la Unidad de Nefrología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por facilitar la realización de la presente investigación; y al Grupo Effects 262 del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por su incondicional apoyo y asesoría en la realización de este trabajo.

Referencias

1. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117-29.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg A. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-47.
3. Kopple JD, McCollum Award Lecture, 1996: Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1544-57.
4. Alvestrand A, Gutiérrez A. Relationship between nitrogen balance, protein, and energy intake in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Supl. 2): 130-3.
5. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
6. Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama Y. Influence of body composition on 5 year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 333-40.
7. Galindo P, Pérez de la Cruz A, Cerezo S, Martínez T, López P, Asensio C. Malnutrición y mortalidad en pacientes en hemodiálisis. *Nutr Hosp* 2001; XVI: 27-30.
8. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drueke TB, Cannata-Andia JB, Horl WH, Ritz E. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 563-72.
9. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006.
10. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-7.
11. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 324-32.
12. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366-72.
13. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202-10.
14. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329-41.
15. Guarnieri G, Faccini L, Lipartiti T, et al. Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1598-607.
16. Carvounis CP, Carvounis G, Hung MH. Nutritional status of maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 946-54.
17. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329-41.
18. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 2512-7.

19. De Kruif J, Vos A. An algorithm for the clinical assessment of nutritional status in hospitalized patients. *Br J Nutr* 2003; 90: 829-36.
20. Abrahamsen B, Hansen TB, Hogsberg IM, Pedersen FB, Beck-Nielsen H. Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements, and anthropometry. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 80-6.
21. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-96.
22. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14.
23. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1327-32.
24. Deurenberg P, Weststrate JA, Hautvast JGAJ. Changes in fat-free mass during weight loss measured by bioelectrical impedance and by densitometry. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 33-6.
25. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001; 17: 248-53.
26. Formica C, Atkinson MG, Nyulasi I, McKay J, Heale W, Seeman E. Body composition following hemodialysis: studies using dual-energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Osteoporos Int* 1993; 3: 192-7.
27. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
28. Pérez-García R, Martín-Malo A, Fort J, Cuevas X, Lladós F, Lozano J, García F; ANSWER study. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER—a multicentre, prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 578-88.
29. Palomares Bayo M, Quesada Granados JJ, Osuna Ortega A, Asensio Peinado C, Oliveras López MJ, López G^a de la Serrana H, López Martínez MC. Estudio longitudinal del índice de masa corporal (IMC) en pacientes en diálisis. *Nutr Hosp* 2006; 21: 155-62.
30. Going SB, Massett MP, Hall MC, Bare LA, Root PA, Williams DP, Lohman TG. Detection of small changes in body composition by DEXA. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 845-50.
31. Georgiou E, Virvidakis K, Douskas G, et al. Body composition changes in chronic hemodialysis patients before and after hemodialysis as assessed by dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1997; 46: 1059-62.
32. Guo Y, Franks PW, Brookshire T. The intra- and inter-instrument reliability of DXA based on ex vivo soft tissue measurements. *Obes Res* 2004; 12: 1925-9.
33. Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M, Canziani ME. Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 101-5.
34. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 842-6.
35. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 75-81.
36. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 16-23.

Original

Ingesta dietética en un grupo de pacientes fumadores de marihuana

D. A. De Luis, A. Armentia, P. L. Muñoz, A. Dueñas-Laita, B. Martín, B. De la Fuente y O. Izaola

Centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

Resumen

Fundamentos: El uso de marihuana (cannabis sativa) tiene efectos sobre el apetito, siendo los estudios en la literatura escasos. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la ingesta de un grupo de sujetos fumadores de marihuana.

Pacientes y métodos: Se incluyeron un total de 32 varones. La edad media fue de $37,25 \pm 8,8$ años. A todos los pacientes se les determinó el peso corporal, la talla y el índice de masa corporal y se realizó una encuesta nutricional.

Resultados: La ingesta calórica total fue de $3.350,1 \pm 979$ kcal/día. La distribución de calorías fue de un 44,3% en forma de hidratos de carbono, un 14% en proteínas y un 41,7% en grasas (50,6% grasas monoinsaturadas, 36,3% grasas saturadas y el 13,1% grasas poliinsaturadas). La ingesta absoluta de proteínas fue elevada ($109,6 \pm 38,5$ g/día) así como la ingesta corregida por peso ($1,62 \pm 0,73$). Con referencia a los minerales y vitaminas, existió una baja ingesta de vitamina D, E, ácido fólico, magnesio y yodo. Las ingestas de vitaminas A, C, K, tiamina, riboflavina, B6, niacina, B12, calcio, hierro y zinc fueron superiores a las recomendaciones internacionales. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta dietética ni en el peso entre los dos grupos de consumidores de marihuana en función de la mediana de tiempo de consumo (19 años).

Conclusiones: Los pacientes fumadores de marihuana realizan una dieta hipercalórica e hiperproteica, rica en grasas y con un aporte por encima de lo recomendado de micronutrientes. Todo ello sin relacionarse con el peso del paciente.

(Nutr Hosp. 2010;25:688-691)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4469

Palabras clave: Marihuana. Ingesta dietética.

DIETARY INTAKES IN A GROUP OF MARIHUANA SMOKING PATIENTS

Abstract

Background: Marihuana use has effects on appetite; studies in the literature on this topic area are limited. The aim of our work was to evaluate the dietary intake of marihuana smoking patients.

Patients and methods: A total of 32 male subjects were enrolled (average age 37.25 ± 8.8 years). In all patients were determined weight, height and body mass index and a three days nutritional questionnaire.

Results: Total calories intakes were higher ($3,350.1 \pm 979$ kcal/day). Distribution of calories was 44.3% of carbohydrates, 14% of proteins and 41.7% of lipids (50.6% mono-unsaturated fats, 36.3% saturated fats and 13.1% polyunsaturated fats). Total protein intake was 109.6 ± 38.5 g/day and corrected by weight was 1.62 ± 0.73 g/kg. Low intake of vitamin D, E, folic, magnesium and iodine were detected. High intake of vitamin A, C, K, thiamine, riboflavine, B6, niacin, B12, calcium, iron and zinc were observed. No statistical differences in dietary intake or weight were detected between groups of marihuana users by median of consumption time of this drug.

Conclusions: Marihuana smoking patients realized a hypercaloric and hyperproteic diet, with high amounts of fats and with an intake of micronutrients above international recommendations. This dietary intake has not related with weight.

(Nutr Hosp. 2010;25:688-691)

DOI:10.3305/nh.2010.25.4.4469

Key words: Marihuana. Dietary intake.

Correspondencia: D. A. De Luis.
Director Ejecutivo del Instituto de Endocrinología y Nutrición.
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
C/ Los Perales, 16 (Urb. Las Aceñas).
47130 Simancas. Valladolid. España.
E-mail: Dadluis@yahoo.es

Recibido: 31-VII-2009.

Aceptado: 9-VIII-2009.

Introducción

La marihuana es la droga ilícita más consumida en el mundo¹. A pesar del uso extendido en todos los países, los estudios que analizan el efecto del consumo sobre la ingesta dietética son escasos. Es conocido que el uso de marihuana produce un aumento del apetito, con un incremento de la ingesta de calorías y alimentos, produciendo un aumento en el peso corporal, teniendo en cuenta estudios de intervención en grupos con patologías debilitantes de base². Por ejemplo, en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la administración de marihuana frente a dronabinol en un protocolo de 3 semanas produjo un aumento de la ingesta y del peso³. En otro estudio en pacientes con infección por VIH, el incremento en la ingesta y en el peso fue similar al comparar dronabinol, a dosis de 10 y 20 mg, frente a marihuana fumada⁴. A pesar de estos datos, el uso de la marihuana fumada como agente que aumenta el apetito no esta exento de críticas sociales, por ello se ha desarrollado el dronabinol (delta9-tetrahydrocannabinol), el principal agente psicoactivo de la marihuana. Este agente ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para tratar las náuseas y la pérdida de apetito en pacientes tumorales o con infección por VIH. Este principio tiene una tasa de absorción variable, con un pico de acción muy lento (120 minutos), con una larga duración de acción, haciendo difícil titular la dosis necesaria para alcanzar el efecto deseado⁵. Teniendo en cuenta los escasos trabajos de intervención con marihuana fumada y que la exposición en estos estudios ha sido breve, la evaluación de la ingesta dietética en sujetos que fuman marihuana de manera habitual tiene su interés práctico para conocer en un estudio preliminar el efecto mantenido de este consumo sobre la dieta.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la ingesta dietética en un grupo de pacientes consumidores crónicos de marihuana y compararla con las ingestas internacionales recomendadas para la población general.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron un total de 32 pacientes varones fumadores de más de 1 año de marihuana. Los pacientes fueron seleccionados entre los sujetos que acudían de manera regular a un centro de deshabituación a drogas (Asociación Castellano Leonesa de Ayuda a Drogadependientes).

Determinaciones antropométricas

El peso corporal fue determinado con el paciente desnudo, con una báscula calibrada en 50 g y la talla en un tallímetro calibrado en mm. El índice de masa corporal se calculó con la fórmula peso (kg)/talla (m²).

Encuesta nutricional

Todos los pacientes recibieron instrucciones para recoger la información de sus hábitos alimentarios durante 3 días. Las encuestas fueron revisadas por la misma dietista, introduciendo los datos en una base de datos, calibrando la dieta utilizando como tablas de referencia las de Mataix y cols.⁶, utilizando un programa informático propio. A todos los pacientes se les preguntó los años que llevaban consumiendo regularmente marihuana y si permanecían con consumo activo. A todos los pacientes se les preguntó cuanto alcohol consumían al día. Todos los pacientes fumaban tabaco regularmente.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media (desviación estándar) y frecuencias. La distribución de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar el efecto acumulado de la marihuana sobre la ingesta, se dividió a la muestra en dos grupos en función de la mediana en años de consumo de marihuana (19 años). Las variables con distribución normal fueron comparadas con el test de t de student y las variables no paramétricas fueron comparadas con el test de U-Mann-Whitney. Se realizó un análisis de correlación de Pearson para valorar la relación de los años de consumo de marihuana con las variables relacionadas con la ingesta. Se determinó un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

La edad media de los pacientes fue $37,25 \pm 8,8$ años, el peso de $70,3 \pm 12,4$ kg, el IMC $23,51 \pm 3,6$. La edad de inicio del consumo de marihuana fue a los $17,2 \pm 3,4$ años y la media de consumo de cada sujeto de marihuana fue de $19,6 \pm 9,6$ años.

La tabla I muestra la ingesta media de macro- y micronutrientes comparada con las recomendaciones internacionales (RDA)⁷. La ingesta calórica total fue muy elevada en valores absolutos y al corregir por peso del paciente. La distribución de calorías fue de un 44,3% en forma de hidratos de carbono, un 14% en proteínas y un 41,7% en grasas. Por tanto en el contexto de una dieta hipercalórica, el aumento de ingesta calórica se debió principalmente a las grasas. Dentro de las grasas el 50,6% fueron grasas monoinsaturadas, el 36,3% grasas saturadas y el 13,1% grasas poliinsaturadas. Todos los pacientes consumían regularmente alcohol, con una ingesta media de $25,1 \pm 43$ gramos de alcohol al día.

Con referencia a las proteínas, la ingesta absoluta fue muy elevada así como la ingesta corregida por kg de peso del paciente, mostrando por tanto una ingesta hiperproteica. Con referencia a las vitaminas, existió una baja ingesta de vitamina D, E y ácido fólico. Las ingestas de vitaminas A, C, K, tiamina, riboflavina, B6, niacina y B12 fueron superiores que las recomendaciones internacionales.

Tabla I
Porcentaje de las Recomendaciones Internacionales en nuestra muestra

	Media $\pm$ DE	Porcentaje de Recomendaciones
Macronutrientes:		
Hidratos de carbono(g/día)	352,9 $\pm$ 142	–
Grasas (g/día)	145,3 $\pm$ 61,4	–
Grasas monoinsaturadas	64,7 $\pm$ 25,2	
Grasas poliinsaturadas	16,9 $\pm$ 16,3	
Grasas saturadas	46,3 $\pm$ 23,1	
Proteínas totales (g/day)	109,6 $\pm$ 38,5	–
Kcalorías totales (kcal/day)	3.350,1 $\pm$ 979	–
G de proteínas/kg	1,62 $\pm$ 0,73	–
Kcalorías/kg	49,1 $\pm$ 16,7	–
Colesterol (mg/día)	680,8 $\pm$ 292,2	
Vitaminas:		
Vit A (mg)	1.840 $\pm$ 1.455	204,4%
Vit D (mg)	4,17 $\pm$ 3,9	83,4%
Vit E (mg)	11,4 $\pm$ 9,2	76%
Vit K (mg)	155,2 $\pm$ 101	129%
Vit C (mg)	121,6 $\pm$ 118,2	131,1%
Tiamina (mg)	2,32 $\pm$ 1,6	193,3%
Riboflavina (mg)	1,9 $\pm$ 0,5	146,2%
Niacina (mg)	22,5 $\pm$ 8,6	140,6%
Vit. B6 (mg)	2,2 $\pm$ 0,8	169,2%
Vit. B12 (mg)	5,4 $\pm$ 2,6	225%
Acid fólico (mg)	217,8 $\pm$ 108,3	54,5%
Minerales:		
Calcio (mg)	1.820 $\pm$ 1.761	140%
Magnesio (mg)	307,4 $\pm$ 97,8	73,2%
Hierro (mg)	17,7 $\pm$ 8,4	221%
Zinc (mg)	14,4 $\pm$ 6,4	130,9%
Yodo (mg)	117,3 $\pm$ 86,8	78,2

Con respecto a la ingesta de minerales, existió una ingesta superior de calcio, hierro y zinc, con un claro déficit en la ingesta de magnesio y yodo.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta dietética entre los dos grupos de consumidores de marihuana en función de la mediana de tiempo de consumo (19 años). Tampoco existieron diferencias en el peso (71,8 $\pm$ 15,1 kg vs 69,2 $\pm$ 9,6 kg), ni en el índice de masa corporal (23,1 $\pm$ 3,1 kg/m² vs 23,9 $\pm$ 4,2 kg/m²), al comparar a los pacientes consumidores por debajo de la mediana (19 años) con aquellos por encima de la mediana (> 19 años). Se detectó una leve tendencia a una mayor ingesta calórica de calorías, grasas e hidratos de carbono, con una menor ingesta de proteínas en los pacientes con mayor tiempo de consumo acumulado de marihuana, pero como hemos comentado previamente sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. EL consumo de alcohol fue similar en ambos grupos (21,2 $\pm$ 45,1 kg vs 28,4 $\pm$ 44,8 kg).

En el estudio de correlación solo existió una relación negativa entre el tiempo de consumo de marihuana y la ingesta de proteínas (r = -0,48; p = 0,042). El resto de variables dietéticas no se correlacionaron con el tiempo de exposición a marihuana.

Tabla II
Comparación de las ingestas en función de la mediana de años de consumo de marihuana

	Grupo I	Grupo II
Macronutrientes:		
Hidratos de carbono (g/día)	322,4 $\pm$ 145	378,8 $\pm$ 139
Grasas (g/día)	140,8 $\pm$ 71,4	149,3 $\pm$ 54,2
Grasas monoinsaturadas	65,2 $\pm$ 28,3	64,3 $\pm$ 23,9
Grasas poliinsaturadas	16,5 $\pm$ 9,6	17,3 $\pm$ 20,7
Grasas saturadas	43,8 $\pm$ 24,5	48,4 $\pm$ 22,6
Proteínas totales (g/day)	117,1 $\pm$ 44,6	103,5 $\pm$ 32,9
Kcalorías totales (kcal/day)	3.207,4 $\pm$ 686	3.470,8 $\pm$ 794
G de proteínas/kg	1,64 $\pm$ 0,73	1,58 $\pm$ 0,68
Kcalorías/kg	49,3 $\pm$ 15,7	48,9 $\pm$ 13,3
Colesterol (mg/día)	680,8 $\pm$ 292,2	676,3 $\pm$ 288,1
Vitaminas:		
Vit A (mg)	1.510 $\pm$ 892	2.119,6 $\pm$ 1.192
Vit D (mg)	4,2 $\pm$ 4,8	4,1 $\pm$ 3,1
Vit E (mg)	9,8 $\pm$ 5,1	12,8 $\pm$ 11,7
Vit K (mg)	125,2 $\pm$ 113	169,8 $\pm$ 91
Vit C (mg)	111,7 $\pm$ 119,4	129,9 $\pm$ 121,2
Tiamina (mg)	2,1 $\pm$ 1,3	2,6 $\pm$ 1,8
Riboflavina (mg)	1,9 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,6
Niacina (mg)	23,9 $\pm$ 10,3	21,3 $\pm$ 7,1
Vit. B6 (mg)	2,1 $\pm$ 1,3	2,3 $\pm$ 0,9
Vit. B12 (mg)	1,9 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,6
Acid fólico (mg)	188,6 $\pm$ 83,3	242,4 $\pm$ 121
Minerales:		
Calcio (mg)	1.780 $\pm$ 1.261	1.850,8 $\pm$ 1.673
Magnesio (mg)	301,6 $\pm$ 101,8	312,2 $\pm$ 98,4
Fe (mg)	16,4 $\pm$ 8,4	18,8 $\pm$ 8,5
Zinc (mg)	14,6 $\pm$ 7,2	14,2 $\pm$ 5,9
Yodo (mg)	114,3 $\pm$ 93,8	119,7 $\pm$ 84,3

Grupo I (años de consumo de marihuana < 19 años) y grupo II (años de consumo de marihuana > 19 años).

Discusión

Como podemos comprobar en nuestro trabajo, existen desviaciones en el patrón de ingesta de macro- y micronutrientes en nuestra muestra de pacientes fumadores de marihuana. Presentando una ingesta hipercalórica e hiperproteica con un alto aporte de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas en la dieta. Por otra parte las ingestas de minerales y vitaminas fueron superiores a las recomendaciones internacionales, salvo la vitamina D, vitamina E, ácido fólico, magnesio y yodo.

Nuestros datos están en la línea de los mostrados por Rodondi y cols.⁸, encontrando en los pacientes consumidores de marihuana una ingesta calórica que oscila desde los 2.884 a las 3.365 calorías al día. A pesar de una dieta hipercalórica, el porcentaje de proteínas fue también similar al nuestro oscilando entre un 14,6% y un 14,2%. En este trabajo, con un tamaño muestral muy elevado (1.365 consumidores de marihuana), la ingesta proteica también fue inferior en el tercil de pacientes consumidores de marihuana más elevado (> 5 años de consumo acumulado). La

ingesta de carbohidratos se situó entre 45,6% y 46,8%, levemente superior a la nuestra. Con respecto a la ingesta de grasas, en este trabajo también predominaron las grasas insaturadas sobre las saturadas, el problema es que no se evaluaron por separado las grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas. Nuestros resultados muestran una superioridad en el consumo de estas últimas. No obstante esta elevada ingesta de grasas triplica la ingesta de colesterol, que aparece fundamentalmente en los alimentos con grasas saturadas, pudiendo contrarrestar los teóricos beneficios cardiosaludables de las grasas insaturadas. La ingesta de colesterol no había sido analizada en los dos grandes estudios que se han realizado sobre ingesta y consumo de marihuana⁸⁻⁹.

Podríamos decir que todos estos resultados de ingesta de macronutrientes son consistentes con los presentados también en el NHANES III⁹, existiendo algunas hipótesis que pueden explicar ese aumento de ingesta pero no una clara explicación para la disminución de la ingesta proteica con el tiempo acumulado de consumo de marihuana. El mecanismo por el cual el consumo de marihuana aumenta la ingesta no está bien aclarado, sugiriéndose un efecto importante de los receptores cannabinoides y del sistema endógeno cannabinoide¹⁰. Por ejemplo, el rimonabant (retirado recientemente del mercado) ha demostrado como antagonista selectivo del receptor endocannabinoide tipo 1 una disminución del apetito y del peso en pacientes obesos.

Un dato llamativo en nuestro trabajo es que a pesar de la elevada ingesta calórica de los sujetos fumadores de marihuana, no existía sobrepeso. Estos datos son similares a los presentados en el estudio CARDIA⁸ y en el NHANES III⁹. Una de las posibles explicaciones a esta falta de relación ingesta-índice de masa corporal es un aumento del metabolismo basal en los consumidores de marihuana, al interaccionar el sistema endocannabinoide con el sistema adrenérgico, o al presentar un efecto directo la marihuana sobre dicho metabolismo. Esta hipótesis se ha confirmado en un trabajo que muestra como las personas que consumen regularmente marihuana presentan un gasto energético incrementado en un 28%¹¹. Otra posibilidad es la actividad física de estos pacientes, en ninguno de los dos trabajos citados⁸⁻⁹, ni en el nuestro se ha controlado la actividad física, pudiendo ser un factor de confusión.

Con respecto a la ingesta de micronutrientes, en el estudio NHANESIII⁹ se realizó también un análisis de ingesta de vitaminas y minerales. En ese trabajo se encontraron una mayor ingesta de vitamina E, vitamina B12, vitamina B6, folato, tiamina, riboflavina, niacina, calcio hierro y zinc en los fumadores de marihuana que en los no fumadores. Como podemos observar, los datos de ese estudio y de nuestro trabajo van en contra de una idea generalizada de déficit en el consumo de micronutrientes en pacientes que abusan de las drogas¹³.

Las limitaciones de nuestro estudio son evidentes, no existe un grupo control de no consumidores de

marihuana, además el consumo de marihuana es evaluado por el propio paciente. No obstante las desviaciones sobre las recomendaciones internacionales para este grupo de edad son importantes y que el sujeto sea la fuente de información sobre el consumo de marihuana, lo que puede hacer es infraestimar su consumo (al considerarse una droga ilícita). No obstante los resultados son lo suficientemente interesantes como para planificar estudios de intervención con esta droga o derivados, controlado el gasto energético, la ingesta así como otros posibles factores de confusión que pueden existir en este tipo de pacientes. Por otra parte los estudios existentes en este área de trabajo son escasos y antiguos¹⁴, siendo interesante cualquier trabajo que aporte datos sobre este área de conocimiento.

En definitiva, a pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro trabajo, los pacientes fumadores de marihuana realizan una dieta hipercalórica e hiperproteica, rica en grasas y con un aporte por encima de lo recomendado de micronutrientes. Todo ello sin relacionarse con el peso del paciente.

Referencias

1. Compton WM, Grant BF, Collier JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA* 291: 2114-21.
2. Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988; 11: 1-14.
3. Bredt BM, Highera-Albino D, Shade SB. Short term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 82s-89s.
4. Haney M, Rabkin J, Gunderson E. Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 170-8.
5. Agurell S, Halldin M, Lindfren J. Pharmacokinetics and metabolism of delta 9 tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 21-43.
6. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. 3ª Ed. Ed: University of Granada, 2003.
7. National Research Council: Recommended Dietary Allowances, food and Nutrition Board, U.S., National Academy of Sciences, National Research Council, 1989.
8. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney D. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA Study). *Am J Cardiology* 2006; 98: 478-84.
9. Smit E, Crespo CJ. Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: results from the Third National health and Nutrition Examination Survey. *Public health Nutr* 2001; 4: 781-6.
10. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 389-94.
11. Zwillich CW, Doekel R, Hammill S, Weil JV. The effects of smoked marijuana on metabolism and respiratory control. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 885-91.
12. Morabia A, Fabre J, Chee E, Zeger S, Orsat E, Robert A. Diet and opiate addiction: a quantitative-assessment of the diet of non-institutionalized opiate addicts. *Br J Addict* 1989; 84: 173-80.
13. Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and medicine assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatr* 2007; 57: 547-52.
14. Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite* 1988; 11: 1-14.