

Editorial

The importance of the coding of hospital malnutrition in the health strategy of the European Union; a Spanish contribution

J. Álvarez, M. León, M. Planas and A. García de Lorenzo

Members of the Executive Board and Scientific Committee of SENPE (Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition). Spain.

Abstract

Malnutrition related to illness and inadequate nutrition remains a matter of relevant interest in the member countries of the European Union because of its elevated prevalence and high costs. It is estimated to affect 30 million patients and cost 170 billion euros annually. The 2008-2013 strategy "Together for Health" put forward in the European Parliament urges Member States to develop, together with local and regional authorities, initiatives in the field of education of the population, training, investigation and good clinical practices. SENPE (Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition) collaborates in different areas in the development of this strategy which aim to put malnutrition related to illness in the focus of the health system. One of its contributions has been the preparation of the Document of Consensus on the Coding of Malnutrition SENPE-SEDOM (Spanish Society of Medical Documentation). The agreements adopted have helped normalize the process of coding this pathology with the assignment of specific codes for specifically defined terms. This document has allowed the optimization of information regarding the types and degrees of malnutrition and the procedures employed for its prevention or treatment in the hospital centres of the National Health System.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:873-880)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5027

Key words: *Malnutrition. Health strategy. Coding. Consensus SENPE-SEDOM.*

Introduction

Hospital Malnutrition is the focus of attention of a great number of health professionals and managers today. However, it is widely accepted that there is still a lot to be done.

Correspondence: Julia Álvarez.
E-mail: julia.alvarez@telefonica.net

Recibido: 3-X-2010.
Aceptado: 4-X-2010.

IMPORTANCIA DE LA CODIFICACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA EN LA ESTRATEGIA DE SALUD DE LA UNIÓN EUROPEA; UNA APORTACIÓN ESPAÑOLA

Resumen

La desnutrición relacionada con la enfermedad y una nutrición inadecuada sigue constituyendo un área sanitaria de interés relevante entre los países miembros de la Unión Europea, por su elevada prevalencia y sus altos costes. Se estima que afecta a 30 millones de pacientes y cuesta 170 billones de euros anuales. La Estrategia 2008-2013 "Together for Health" planteada en el Parlamento Europeo insta a los Estados miembros, a que desarrollen, junto con las autoridades regionales y locales, iniciativas en el ámbito de la educación a la población, la formación específica, la investigación y las buenas prácticas clínicas. La SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) colabora en distintas áreas de desarrollo de esta estrategia que pretende situar a la desnutrición relacionada con la enfermedad en el foco de atención del sistema sanitario, como estrategias similares han situado a la obesidad. Una de sus contribuciones ha sido el desarrollo del Documento de Consenso de Codificación de la Desnutrición SENPE-SEDOM (Sociedad Española de Documentación Médica). Los acuerdos adoptados han permitido normalizar el proceso de codificación de esta patología con la asignación de códigos específicos a términos definitorios concretos. Este documento ha permitido optimizar la información sobre la desnutrición tipos y grados, y los procedimientos empleados para prevenirla o tratarla, en los centros hospitalarios de nuestro Sistema Nacional de Salud.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:873-880)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5027

Palabras clave: *Desnutrición. Estrategia para la salud. Codificación. Consenso SENPE-SEDOM.*

In spite of important scientific and technical advances, malnutrition related to illness and inadequate nutrition continue to be of relevant interest due to its elevated prevalence and high cost, it is estimated to affect 30 million patients and cost 170 billion euros annually.¹

The European Parliament, in plenary sessions held on the 25th of September and the 9th of October 2008 approved two resolutions which urge the European Commission to "take a more holistic approach to nutrition and make malnutrition, alongside obesity, a key priority in the field of health, incorporating it

wherever possible into Community-funded research, education and health promotion initiatives and EU-level partnerships” and that the “Member States, along with regional and local authorities, to use the cooperation mechanism to improve the exchange of best practice”. For this reason they asked the Commission “to be proactive in producing guidelines and recommendations based on such good practice”. These resolutions are encompassed within the Strategy “Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013”.^{2,3}

On the 11th of June 2009, representatives from the Ministries of Health of the Member States of the EU, the Czech presidency of the EU, medical experts, representatives of the health administrations and health insurance groups, ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), and ENHA (European Nutritional Health Alliance) signed the Prague Declaration and arrived at the unanimous conclusion that malnutrition, including malnutrition related to illness is an urgent public health problem in Europe. They also stressed that appropriate actions must be taken to prevent malnutrition because of its relationship with an increase in morbidity and mortality, as well as deterioration in the quality of life of patients.⁴

The Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), as an active member of ESPEN participates in the strategy “Together for Health”, in the fight against malnutrition related to illness. In this context they have acquired the commitment to implement activities integrated in a nutritional care plan (specific training in health collectives, good clinical practice guides, etc).

One of these activities is designed for the management of hospital malnutrition information. The Documentation Work Group created the document SENPE-SEDOM Coding of Hospital Malnutrition. The interest of this document lies in the identification and unification of the defining concepts of malnutrition together with its types and degrees in the hospital environment. After several months of work, members of SENPE and SEDOM, made their conclusions public in a consensus document which was distributed by the media organizations of both scientific societies,^{5,6,7} and adopted as the instructional baseline document in the coding of hospital malnutrition by the Technical Office of the ICD-9 of the Ministry of Health and Consumption (MHC).⁸ Among the most important functions of the Technical Unit of the ICD-9 of the National Health System (NHS) is the unification of diagnostic and procedural coding at the national level and to define the coding regulations for the NHS.⁹

This is an important contribution in the normalization of information regarding hospital malnutrition, but we are aware of the difficulties that doctors may have with the comprehension of some of the concepts related with the coding methodology employed in the document. For this reason, with this article we are trying to facilitate the understanding of the normal process of coding hospital malnutrition in light of the SENPE-SEDOM agreements.

Coding

Knowledge of our health reality will always help us to analyze the situation prior to making a decision. The importance of a record of activities in this regard is well known to everyone. All this information is important from an epidemiological and economic management point of view.

Coding is one way of indexing clinical information that contains clinical histories in order to facilitate its storage and recovery. In the middle of the 20th century the ICD-9, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems was developed in the United States, as an adaptation of the International Classification of Diseases Adopted for use in the United States (ICDA-8) and the ICDA Adaptation for Hospitals (H-ICDA). The intention of this initiative was that it would serve as a basis both for mortality and morbidity data collected for statistical purposes as well as information regarding illnesses and operations present in clinical histories, with the object of facilitating the storage and recovery of said data.¹⁰

Several versions of this document have existed which have updated the information contained in it. The latest version in use in all Spanish hospitals is called the ICD 9 CM. It is a clinical modification of the International Classification of Diseases 9th Revision (ICD 9) of the World Health Organization.¹¹

The term “clinical” is used to emphasize the purpose of the amendment: which is to serve not only for health statistics, but as a useful tool in the classification of morbidity data for the management of clinical histories, revisions of medical treatments, outpatient care programs and other types of medical care. Obviously to describe the clinical picture the codes must be more precise than those needed for statistical groupings and the analysis of trends.

The coding of diseases follows a system of numerical categories which have been assigned to diseases in accordance with previously established criteria. A classification of diseases must meet a series of conditions such as:

- Have a restricted number of categories in which all diseases must be grouped.
- Any disease can only be classified in one category, since the categories are exclusive among themselves.

The ICD 9 CM complies with these requisites and although, as we will see further on, it is not perfect, it has the advantage that it is being used in hospitals all over the world to code discharges and it is updated annually.¹²

Thus, the ICD 9 CM has established itself as a useful tool for the management of clinical information and constitutes an information baseline for the health financing systems in the United States of America and a great number of European countries.

The exercise of coding

The ICD 9 CM and its latest version the ICD 10 CM, are published in three volumes:¹³

- Volume 1 Illnesses: Tabular List.
- Volume 2 Illnesses: Alphabetic Index.
- Volume 3 Procedures: Tabular List and Alphabetic Index.

In the ICD 9 CM each chapter is divided into categories or sections to which a 3 digit code is always assigned. Within each category there are different subcategories which add a fourth digit to the code and sometimes the subcategory is divided into sub classifications which will add a 5th digit to the code. In order to classify and code correctly, the greatest number of digits possible must be reached. Very few diseases exist which can be classified with only 3 digits.

To guide the coder in his activity, at the beginning of each chapter, section, subcategory or sub classification of the tabular list of diseases appears a series of orders such as: *Includes; Excludes; Note; Code addition or Use additional code if desired*. Some abbreviations are also used, for example *NOS* which means *Not Otherwise Specified*, and signs which indicate whether it is necessary to add a complementary code. Also, the classification of diseases has been increased to include physical states related with health and to provide greater specificity to the level of the fifth digit. Said fifth digits are not optional; they were designed for use in the recording of targeted information data (from the information collected) in the clinical history.

It is difficult for us doctors to understand the coding work that our documentalists colleagues do. It is clear that the exercise of coding requires rigorous method which is faithfully followed through *ad hoc* training.

The procedure of coding for each care episode is rigorously established. This must begin with the indexing which consists of identifying the principal diagnosis, secondary diagnosis and procedures.¹⁴

The preferred primary document for the indexing of the clinical history for the MBDS (Minimum Basic Data Set) is the discharge report, provided that both (discharge report and clinical history) are consistent. When it is deemed that the discharge report is incomplete, subsequently, the following clinical history documents will be taken into account in order of priority:

- Anamnesis page(s).
- Operative page(s).
- Anatomic pathologic report.
- Urgent care report.
- Nurse's observations.
- Other documents.

The coder must extract, from the discharge reports, the significant elements:

- Principal diagnosis.
- Secondary diagnosis.
- Surgical procedures.
- Non-surgical procedures.

It is understood from the principal diagnosis of the condition what, after the necessary study and the criteria of the doctor responsible for the patient, was the cause of their admission to hospital, even though major complications appeared or even other independent conditions which are entered as secondary diagnoses. Those being the diagnoses other than the principal, which coexist with it at the time of admission, or that develop during the hospital stay and influence the duration of the same or the treatment administered. Surgical procedures are those which are performed in the operating room or maternity ward and non-surgical procedures are considered to be the tests performed on a patient for the purpose of therapeutic diagnosis.

Hospital malnutrition, in the majority of cases, is a secondary diagnosis of great interest, as we have already stated, because of its influence in the evolution of the original disease and the treatment it implies. Moreover, the specialized nutritional support measures are not surgical procedures. The record sheets of the Nutrition Units, which form a part of the clinical history, are relevant information for consultation in those cases in which the discharge report does not reflect the diagnosis of malnutrition. In the case of electronic histories, some system of universal record keeping should be taken into consideration which allows the nutritional state of the patients to be known, and being capable of incorporating the data into the final discharge report through an automatic connection.

After the indexing is identified, in each of the distinctive elements, the key element which allows its coding. The key term for a diagnostic expression will be the one word which serves to access the alphabetic index. Correspondence of a key term with a principal term in the alphabetical index will be sought, selecting those with the following priorities:

- Pathology or process.
- Adjective.
- Name or eponym.

The anatomical location is not used as a principal term.

After identifying the key element, it must be located in the index, paying close attention to all the instructions. Subsequently going to the tabular list and selecting the code which best defines the diagnosis or procedure. When there are several possible diagnoses which could justify admission, the decision will be made by the doctor responsible as to which is the principal, taking into account which of the diagnoses uses the most resources and above all which requires a surgical procedure. The acute processes always take preference over chronic processes when determining a principal

Table I
Assigned malnutrition codes from the ICD 9 CM

260. Kwashiorkor: Nutritional oedema with dyspigmentation of skin and hair.
261. Nutritional Marasmus: Nutritional atrophy. Severe calorie deficiency. Severe malnutrition.
262. Other severe protein-calorie malnutrition: Nutritional oedema without mention of dyspigmentation of skin and hair.
263. Other and unspecified protein- energy malnutrition
263.0. Moderate degree of malnutrition
263.1. Mild degree of malnutrition
263.2. Arrested development following protein-calorie malnutrition.
Nutritional dwarfism
Physical retardation from malnutrition
263.8. Other protein-calorie malnutrition
263.9. Unspecified protein-calorie malnutrition
Dystrophy due to malnutrition
Malnutrition (calorie) NOS.
Excludes nutritional deficiency NOS (269.9)

diagnosis. In the case of chronic diseases, always make reference to the aggravations, complications or consequences which justify the care.

Concept of malnutrition in ICD-9 CM

One of the objectives of the SENPE-SEDOM coding work group was to meticulously analyze the concepts established as definitive for malnutrition in the ICD 9 CM. In the concrete case of malnutrition, it has added the principal malnutrition codes for protein malnutrition (Kwashiorkor), caloric (Marasmus) or mixed with the definition criteria for malnutrition which have historically been defined in the paediatric age group in less developed countries. Therefore, it does not specifically consider the case of hospital malnutrition in adults.

This is limiting in terms of achieving truthful information, a reflection of the care reality in hospital centres, given that our sick adults or children in the western world, who present with malnutrition as a secondary diagnosis in its different degrees of severity should receive some of these codes are not in line with clinical reality. For example, a previously healthy individual who after a severe event develops severe protein malnutrition should be coded as such. According to the ICD 9 he would be assigned the code 260 or probably better 262, but, with the definition given by the ICD 9, in the view of the doctor, neither of the two adjusts to

Table II
Consensus on the definition of types of malnutrition

Calorie malnutrition (equivalence: Marasmus)

Calorie malnutrition due to an absence or waste of energy and nutrients. It causes an important decrease in body weight, characterized by loss of adipose tissue, in smaller quantity than muscle mass and without significant alterations in visceral proteins or oedema. The anthropometric variables are also affected. Plasma albumin and protein should be normal or with slight alteration.

Protein malnutrition or predominantly protein (equivalence: Kwashiorkor)

Assimilated in well-developed countries to the concept of acute malnutrition due to stress which appear when there are a decrease in the protein administration or an increase in the demands such as in acute infections, multi-trauma, major surgery and others. The fat mass is preserved, being the loss basically protein, mainly visceral. The anthropometric variables could be in the normal ranges with low levels of visceral proteins.

Mixed malnutrition

Severe malnutrition protein-calorie or Kwashiorkor-marasmatic, which mix the characteristics of both anterior conditions, decrease in fat free mass, fat mass and visceral proteins. Appear in patients with prior chronic malnutrition type marasmus (in general due to chronic disease) with some acute process which produces stress (surgery, infections). It is the more frequent model in the hospitalized patients. It is possible to evaluate the severity of the more affected component, prevalence calorie or protein.

Lacking states

Isolated deficiency of some nutrient (essential trace elements or vitamins), by decline in its intake or increased loss. Generally associated with one of the previous types.

this clinical manifestation in a way that could be considered adequate (table I).

A universally accepted definition of malnutrition does not exist. In addition, in recent years new clinical-pathological terms related to malnutrition are emerging, such as sarcopenia, cachexia and pre-cachexia which have been the subject of consensus documents among international Scientific Societies.¹⁵ Probably all this has contributed to maintaining certain difficulties in the interpretation of the codes, but an agreement has repeatedly been called for on the definitions and terms underpinning these codes (16). For this reason, the conclusions of the SENPE-SEDOM Coding group include definitions and codes agreed upon for the different types and degrees of hospital malnutrition which we diagnose daily in our patients⁵ (table II y III).

Recently a group of experts from ESPEN and ASPEN have agreed on a proposed definition for malnutrition in adults, linking it directly with the "etiologi-

Table III
Diagnostic parameter values of degrees of malnutrition

	Normal range	Mild malnutrition	Moderate malnutrition	Severe malnutrition
BMI	18.5-25	17-18.4	16-16.9	< 16
Percentage of usual weight	> 95%	94.9-85	84.9-75%	< 75%
% weight loss/Time				
1 week	< 1%	1-2%	2%	> 2%
1 month	< 2%	< 5%	5%	> 5%
2 months	< 3%	5%	5-10%	> 10%
3 months	< 7.5%	< 10%	10-15%	> 15%
Skin Fol. And other anthropometric measures	> p15	< p15	< p10	< p5
Albumin (g/dl)	3.6-4.5	2.8-3.5	2.1-2.7	< 2.1
Transferrin (mg/dl)	250-350	150-200	100-150	< 100
Prealbumin (mg/dl)	18-28	15-18	10-15	< 10
RBP (mg/dl)	2.6-7	2-2.6	1.5-2	< 1.5
NB	≥ + 2 a + 4	+2 A 0	0 a -5	> -5
Lymphocytes (cells / mm ³)	> 2,000	1,200-2,000	800-1,200	< 800
Cholesterol (mg/dl)	≥ 180	140-179	100-139	< 100
SGA	A	B	C	C
MNA	> 17	17-23.5	< 17	< 17

RBP: retinol-binding protein.

NB: nitrogen balance.

SGA: subjective global assessment.

MNA: mini nutritional assessment.

Diagnosis of malnutrition with at least 3 altered values (1 anthropometric, 1 visceral proteins, 1 biochemical) or SGA score (Subjective Global Assessment) in accordance with the screening test performed.

cal diagnosis”.^{17,18} This definition highlights the importance of malnutrition related to the primary illness of the patient. This consensus describes three types of malnutrition:

- When there is chronic emaciation without inflammation, the experts propose the term “*emaciation related with malnutrition*”. Examples of this clinical situation would be situations similar to those we see in a patient with anorexia nervosa.
- When there is *chronic emaciation with chronic inflammation*, of mild or moderate degree, they propose the term “*malnutrition related with chronic illness*”. An example of this type would be patients who present criteria of organ failure, pancreatic cancer, rheumatoid arthritis or obesity with sarcopenia
- When there is *chronic emaciation with inflammation* acute and of severe degree, the proposal of the experts is to term it “*malnutrition related with acute illness or state of aggression*”, accompanied by an acute inflammatory response. Some examples would be the malnutrition presented by patients with severe infections, burns, multiple injuries or cranial trauma.

It is obvious that this work group does not have the capacity to modify a universal norm, but to adapt, in a practical and rigorous way, the definitions, categoriza-

tions and coding of malnutrition in the ICD 9 CM, with the intention of facilitating the work of the coders and the better understanding of the doctors.

We have in our hands, validated methods of screening and nutritional diagnosis,¹⁹⁻²⁴ which permit us to establish a diagnosis on the discharge of a patient to identify malnutrition as a primary or secondary diagnosis, as a determining pathology, the type according to the deficiency, caloric and/or protein and the severity. All this data contributes to the enrichment of our information systems, the MBDS of our hospital, and if we accept the coding agreements we could have an information management and resource consumption tool which permits us to make comparisons with ourselves in distinct periods of time and with hospitals of similar characteristics (benchmarking).

How to code malnutrition and the related procedures

As we have already said, malnutrition usually forms a part of the list of secondary diagnoses in a discharge report. Its recording is fundamental because of its clinical implications and because the consumption of resources associated with a malnourished person, by the illness itself or the diagnostic and therapeutic procedures used to prevent or reverse it is high and must always be taken into account.

The criteria for coding in the matter of malnutrition demand:

1. *Documentation confirmation.* For the assignment of a malnutrition code a diagnosis of the same is necessary with the corresponding documentation which reflects it.

2. *Documentation sources.* The preferred documentation source is the Discharge report, the decision of the doctor responsible or the Nutritional Support Team also being valid, the diagnosis of malnutrition in the clinical history, regardless of the support for the same, as we have previously said.

3. *Different state.* When a patient passes through different degrees of malnutrition in the same episode, the most severe that he has suffered will be recorded.

4. *Procedures of artificial nutritional support.* The performance of a nutritional procedure does not constitute the presumption of a diagnosis. In the presence of nutritional support without a diagnosis, the existence of the same must be confirmed and if it does not exist, only procedural codes will be recorded. The nutritional support must be greater than 1,000 kcal/day for it to be taken into consideration when it comes to coding.

5. *Guidelines to follow in coding.* If we take into consideration the general guidelines of coding previously described, after identifying the key term of the secondary diagnosis (malnutrition) we locate it in the alphabetic index and look to the tabular list to select the code which best defines the diagnosis, taking into account the categories and subcategories. In this way we would find it in the ICD 9 CM:

Malnutrition (caloric) 263.9

- abandonment.....
-
- degree
- - severe 261
- - - protein-calorie 262
- - mild 263.1
- - moderate 263.0
- - first 263.1
- - second 263.0
- - third 262
- severe 261
- - protein-calorie NCOC (Not codable under another concept) 262
- mild 263.1
- malignant 260
- moderate 263.0
- protein 260
- protein-calorie 263.9
- - severe 262
- - specified type NCOC 263.8

The SENPE-SEDOM agreements have permitted the identification, categorization and coding of the distinct types and degrees of malnutrition, facilitating the assigning of codes by the coder to the definitions of

malnutrition, types and degrees, accepted by consensus by the doctors and documentalists. The allocation of the consensually proposed codes is the following:

Calorie Malnutrition:

- Mild: 263.1
- Moderate: 263.0
- Severe: 261
- Unspecified degree: 263.9

Protein Malnutrition:

- In any degree: 260

Mixed or Protein-calorie Malnutrition:

- Mild: 263.8
- Moderate: 263.8
- Severe: 262
- Unspecified degree: 263.9

Unspecified Malnutrition:

- Mild: 263.1.
- Moderate: 263.0.
- Severe: 261.
- Unspecified degree: 263.9

6. *Coding of nutritional support procedures:* Parenteral Nutrition: 99.15. The corresponding catheter insertion must be coded, provided that it takes place during admitting.

Enteral Nutrition: 96.6 reflecting support greater than 1000 Kcal/day.

In this difficult framework, the reader could be surprised by the allocation of the same code to identify various diagnoses, like for example those of mixed malnutrition of unspecified degree and unspecified malnutrition of unspecified degree, or those of caloric malnutrition mild or moderate and unspecified malnutrition in mild or moderate degree. These codes were agreed upon by doctors and documentalists to facilitate the classification of processes which until that time were assigned according to the subjective criteria of the coder. On occasions the lack of information supplied in the discharge report did not allow for the allocation of the proper code with the consequences that this could have on the estimates of the consumption of resources.

We also want to point out that according to the definitions established in the ICD 9 CM for the nutritional support procedures, both dietary counselling and nutritional supplements are not covered and therefore are not considered in the classification and allocation of codes. In the field of clinical nutrition, this is one of the criticisms that the ICD 9 CM receives, as it leaves out the classification of aspects of diagnostic or procedural interest. However, to understand this absence it is important to remember two fundamental aspects. The first is the conceptual origin of the ICD 9 CM which we have commented on throughout the text. The second is that it deals with a general norm, internationally and

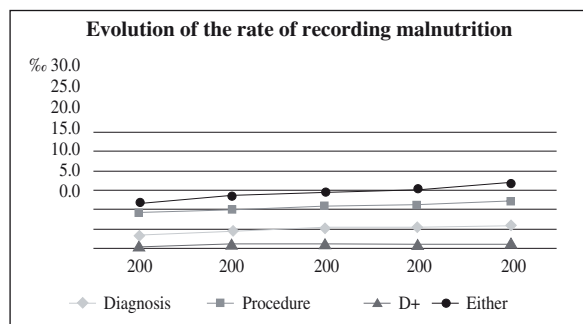


Fig. 1.—Evolution of the rate of recording of malnutrition codes, procedures period 2003-2007.

universally accepted, in that no country has the ability to unilaterally modify it. It is for this reason that the adaptations suggested in the SENPE-SEDOM consensus document must be understood to act as an interpretation guide for our use in our clinical practice, so that everyone is able to collect the recorded information regarding hospital malnutrition using a common language.

Since the dissemination of this information among the coders in all Spanish national territory and the official publication of the SENPE –SEDOM Consensus Document, in the June 2008 Bulletin by the Technical Office of the ICD 9 –CM of the MHC,⁸ the recording of codes has followed the agreed upon guidelines which have clearly facilitated the exercise of coding.

It is clear that the interest of both doctors as well as coders has increased, to obtain this information and significantly increase the records of malnutrition and coded procedures (fig. 1), as well as the assignment of more specific numerical codes. The recorded rate of any code corresponding to any type of malnutrition in 2003 was 3,3 for every 1000 hospital discharges, while in 2007, after the implementation of the hospital malnutrition coding document, the rate was 5,93 for every 1000 discharges. In the case of procedures, during the same period, the records increased from 9,14 to 12,24 for every 1,000 discharges²⁵ (tables IV, V and VI).

Final considerations

The coding process demands specific training and the knowledge of a laborious methodology. The stringency in coding allows us to obtain information of great relevance in the field of epidemiology, of economic management and the quality of care.

Malnutrition related to illness and especially hospital malnutrition constitutes a clinical entity of great significance in public health care systems around the world because of its high socio-health and economic costs.

The implementation of measures to optimize the information is a commitment from SENPE. That is why the development of a tool along these lines, like the SENPE-SEDOM Consensus document for the

Table IV
Coding of malnutrition diagnosis for every 1,000 discharges period 2003. Information taken from technical office of the ICD 9 CM of the MHC

	2003	2004	2005	2006	2007
Diagnosis (D)	3.30	4.34	5.10	5.41	5.93
Procedure (P)	9.14	10.01	10.80	11.18	12.24
D+P	0.63	0.92	1.06	1.08	1.24
Other	11.80	13.43	14.85	15.51	16.94

Table V
Number of codes recorded in the period 2003-2007 for every 1,000 discharges. Information taken from the technical office of the ICD 9 CM of the MHC

Code ICD-9-CM	2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007
260	176	209	353	426	498	1,662
261	694	806	901	776	1,000	4,177
262	1,073	1,440	2,208	2,163	2,382	9,266
263.0	584	1,459	1,771	1,928	1,920	7,662
263.1	273	889	1,236	1,043	1,062	4,503
263.2	135	173	281	331	387	1,307
263.8	665	538	883	1,185	1,284	4,555
263.9	7,751	9,656	10,434	11,556	13,333	52,730

Table VI
Coding of procedures for every 1,000 discharges period 2003-2007. Information taken from the technical office of the ICD 9 CM of the MHC

Procedure	2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007
Enteral	13,607	15,358	17,309	18,423	21,172	85,869
Enteral + Parent	2,292	2,791	3,335	3,610	4,122	16,150
Parenteral	15,573	16,857	17,605	18,113	19,844	87,992

Coding of Malnutrition, has been an object of great interest among the members of both scientific societies, because it allows us to seek more rigorous information in our national care panorama in this area.

We believe that this document could be of assistance to all those members of other scientific societies similar to SENPE, federated in ESPEN, standardizing the definition and coding of malnutrition, types and degrees. A common language in a global health strategy.

Acknowledgements

Our appreciation to Dr J de Rio Mata, member of SEDOM, for his collaboration with the SENPE-SEDOM consensus document for the coding of Hospital, as well as, the analysis of malnutrition coding data from Spanish hospitals.

References

1. <http://www.espen.org/fam.html>
2. http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_en.pdf
3. Clavete Oliva A. Estrategia de salud de la Unión Europea: salud pública para las personas europeas. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 271-281.
4. The Prague declaration: stop disease-related malnutrition. En: <http://www.espen.org/wp/wordpress/?p=157>
5. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la Desnutrición Hospitalaria. En: http://www.sedom.es/99_pdf/senpe-sedom.pdf
6. Álvarez J, García de Lorenzo A. Codificación de la desnutrición hospitalaria, la vigencia de una frase. *Nutr Hosp* 2008; 23: 529-530.
7. Álvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, Gracia de Lorenzo A, Calvo V, Oliveira G, Irlas JA, Piñeiro G, Grupo de Trabajo de Documentación de SENPE. *Nutr Hosp* 2008; 23: 526-540.
8. Codificación de la Desnutrición Hospitalaria. En: Codificación Clínica con la CIE-9-MC. Unidad Técnica de la CIE-9-MC para el Sistema Nacional de Salud. Boletín nº29, año XII, junio 2008. Ministerio de Sanidad y Política Social. Pp. 47-58.
9. Normativa. Manual de Usuarios de la CIE 9 MC. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/clasifEnferm/instrucNorma.htm>
10. L J Lizarraga. Fichas Guía de Codificación Clínica. Ministerio de Sanidad y Consumo. Unidad de Técnica de la CIE-9-MC para el Sistema Nacional de Salud. 3ª ed. CIE-9-MC, 1997.
11. Manual de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Heridas y Causas de Muerte. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza, 1977.
12. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica (CIE 9-MC). En: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/clasifEnferm/home.htm>
13. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. – 10a. revisión. v. 3. Lista tabular. Washington, D.C.: OPS; 1995.
14. CIE 9 MC. 7ª edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enero 2010.
15. Muscaritoli M, Ander SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boire Y, Basaues I et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting disease" and nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; doi: 10.1016/j.clinu.2009.12.004.
16. Swails WS, Samour PT, Babineau TJ, Bristian BR. A Proposed revision of current ICD-9-CM malnutrition code definitions. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 370-373.
17. Jensen GL, Mirtillo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, Ardí G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition: A Proposal for Etiology – Based Diagnosis in the Clinical Practice Setting From the International Consensus Guidelines Committee. *JPEN* 2010; 34: 156-159.
18. Jensen GL, Mirtillo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, Ardí G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition: A Proposal for Etiology – Based Diagnosis in the Clinical Practice Setting From the International Consensus Guidelines Committee. *Clin Nut* 2010; doi:10.1016/j.clnu.2009.11.010
19. García Luna PP, Romero Ramos H. Desnutrición hospitalaria en pacientes adultos en España. En: Libro Blanco de la desnutrición clínica en España. Coordinador JI Ulibarri. Editores: A García de Lorenzo, PP García Luna, P Marsés, M Planas. Acción Médica. Madrid 2004. Pp. 61-70.
20. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427-434.
21. Russell MK, Mueller C. Cribado y Valoración Nutricional. En: Core Currículo en Apoyo Nutricional. Una aproximación basada en casos clínicos. Paciente adulto. Unidad 2. MM Gotteschlich ed. ASPEN versión española. Drug Farama SL. 2008. Pp. 1-24.
22. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-421.
23. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Scientific criteria for defining malnutrition. In: Disease related malnutrition: an Evidence - Based approach to treatment. CABI Publishing UK, 2003. Pp. 1-34.
24. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006; 25: 180-186.
25. Del Río Mata J, Bernal Losada O, Conejo Gómez C, Martínez Reina A, Geribés Hernandis MT, Fernandez Morales E. Registro de Desnutrición em el Conjunto Mínimo de Base de Datos del Sistema Nacional de Salud (2003-2007). En: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/huvv/opencms/opencms/es/hospital/areaSistemasInfoYEval/unidades/nutricion/index.html>

Revisión

Effect of the diet components on adiponectin levels

C. E. G. Reis¹, J. Bressan² and R. C. G. Alfenas²

¹Master in Nutritional Science. Federal University of Viçosa, Brazil. ²Professor at the Department of Nutrition and Health. Federal University of Viçosa, Brazil.

Abstract

The prevalence of obesity has reached epidemic proportions worldwide, which requires nutritional interventions for its effective control. Adiponectin has anti-inflammatory capacity, improves glucose tolerance and presents decreased plasma expression and concentration in obese individuals. Studies with animals reveal improvement in insulin resistance after the infusion of adiponectin; in humans, caloric restriction increases its levels. The present study aimed to analyze the effects of dietary components on gene expression and plasma concentration of adiponectin. Sixteen articles were found following a literature review —seven with interventions in animal models and nine in human. The results in animal models demonstrate that the consumption of hyperlipidemic diets, rich in saturated fat, reduces the levels of adiponectin, while the diets rich in polyunsaturated fatty acids and supplementation with omega-3 and eicosapentaenoic acid increase its gene expression and plasma levels. In humans, the consumption of a healthy and Mediterranean diet are positively associated with adiponectin levels, although the mechanisms are not fully understood. Due to the importance of adiponectin in preventing metabolic diseases and reducing cardiovascular risk, more research are needed on food strategies to promote the increase of adiponectin levels. Therefore, studies must be carried out to evaluate the response to different sources and levels of various dietary components and the safety of the supplementation of specific nutrients.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:881-888)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4760

Key words: *Obesity. Adiponectin. Lipids. Diet.*

EFFECTO DE LOS COMPONENTES DE LA DIETA SOBRE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA

Resumen

La adiponectina tiene capacidad anti-inflamatoria, mejora la tolerancia a la glucosa y presenta una menor expresión de plasma y la concentración en personas obesas. Estudios con animales revelan una mejora en la resistencia a la insulina después de la infusión de la adiponectina, en los seres humanos, el aumento de la restricción calórica ocasiona el aumento de los niveles de la adiponectina. El presente estudio tuvo como objetivo analizar los efectos de los componentes de la dieta sobre la expresión génica y la concentración plasmática de la adiponectina. Dieciséis artículos fueron encontrados —siete en modelos animales y nueve en los seres humanos. Los resultados en modelos animales demuestran que el alto consumo de dietas hiperlipidemia, ricos en grasas saturadas, reduce los niveles de adiponectina, mientras que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados y la suplementación con omega-3 y ácido eicosapentanoico aumentar su expresión genética y los niveles plasmáticos. En los seres humanos, el consumo de una dieta sana y la dieta mediterránea se asocia positivamente con los niveles de adiponectina, aunque los mecanismos no se entienden completamente. Debido a la importancia de la adiponectina en la prevención de las enfermedades metabólicas y la reducción de riesgo cardiovascular, más investigaciones son necesarias sobre las estrategias alimentarias para promover el aumento de los niveles de adiponectina. Por lo tanto, los estudios deben llevarse a cabo para evaluar la respuesta a las diferentes fuentes y los niveles de varios componentes de la dieta y la seguridad de la suplementación de nutrientes específicos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:881-888)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4760

Palabras clave: *Obesidad. Adiponectina. Lípidos. Dieta.*

Correspondence: Caio Eduardo Gonçalves Reis.
Master in Nutritional Science.
Federal University of Viçosa.
Rua Pedro Gomide, 96, apt. 301, Clélia Bernardes.
36570-000 Viçosa, MG, Brazil.
E-mail: caioedureis@gmail.com

Recibido: 29-III-2010.
Aceptado: 27-IV-2010.

Abbreviations

AMPK: adenine monophosphate kinase.
CHO: Carbohydrate.
CRP: C-reactive protein.
DHA: Docosahexaenoic acid.
EPA: Eicosapentaenoic acid.
HDL: High-density lipoprotein.
HEI: Healthy eating index.
IL-6: Interleukin-6.
LDL: Low-density lipoprotein.
LIP: Lipids.
PTN: Protein.
T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus.
BMI: Body mass index.

Introduction

Obesity and its comorbidities have increased worldwide, reaching epidemic proportions in both developed and developing countries.^{1,2} Obesity is related to the emergence of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases.³⁻⁵ The adipose tissue plays a crucial role in the regulation of energy homeostasis and the metabolism of carbohydrates and lipids.⁶

Such role is performed by means of the activity of several proteins secreted by adipocytes (adipocytokines),⁸ such as adiponectin.⁹ Its plasma levels range from 5 to 30 mg/L in normal weight individuals, representing 0.01% of plasma proteins. It is present in the blood in three main forms: trimer, hexamer and high molecular weight. Its expression based on the RNAm varies according to the site of the adipose tissue, and it is lower in visceral fat, in comparison to the subcutaneous.¹⁰ Two receptors have been identified: Adipo-R1, expressed primarily in muscles and Adipo-R2, expressed in the liver. The biological effects of these receptors depend not only on the blood concentrations of adiponectin, but also on the tissue specificity.¹¹

Unlike other adipocytokines, its expression decreases in obese and insulin resistant individuals, and comparatively increases in normal weight individuals, becoming a protective marker against obesity¹² and T2DM.¹³ Adiponectin presents protective effects against fatty liver disease¹⁴ and anti-atherogenics by inhibiting the adhesion of monocytes to the vascular endothelium, reducing the transformation of macrophages in *foam cells* and the expression of adhesion molecules.¹⁵⁻¹⁷ It protects the vascular endothelium against the processes of atherosclerosis, reducing the risk of cardiovascular diseases.¹⁸ Most people with low levels of adiponectin present T2DM, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis, which suggests a possible association between hypoadiponectinemia and the metabolic syndrome.¹⁹

In a recent study with animal model, Sulpice et al. (2009) demonstrated that the administration of recombinant adiponectin lowers blood glucose and insulin

resistance.²⁰ In humans, caloric restriction for weight loss has led to the increase of adiponectin gene expression and circulating levels.¹² The effect of adiponectin on the improvement of insulin sensitivity is mediated by the increased oxidation of lipids, through the activation of the enzyme adenine monophosphate kinase (AMPK) in the liver, resulting in the reduction of the hepatic glucose production.²¹ After a review study on the use of adiponectin, Dridia and Taouisb (2009) concluded that this hormone is important for the control of energy balance and insulin sensitivity, but the mechanisms are not yet fully understood.²²

Therefore, findings related to dietary interventions are needed to promote increased adiponectin expression and secretion. Experimental studies have been carried out aiming to identify the association between dietary factors and adiponectin levels, but the results are conflicting. The aim of this study was to critically analyze the articles published, seeking scientific evidence to identify the real effects of diet components on the regulation of adiponectin serum levels.

Methodology

A literature review was carried out in order to find articles in the electronic databases PubMed, ISI Web of Science and SCOPUS. The following keywords were used: adiponectin, adipocyte, adipocytokine, adipokine, diet, dietary protein(s), protein(s), dietary fat(s), fat(s), dietary carbohydrate(s), carbohydrate(s), dietary fiber, fiber. The original articles selected had been published from January 1995 to December 2009. They investigated the effect of diet components on the regulation of adiponectin levels, in experimental and human models.

Results and discussion

Studies with animal models (table I)

Ribot et al. (2008)²⁸ tested the effect of the consumption of the cafeteria diet (61% fat) for 15 days on the levels of adiponectin in wistar rats (12 males and 12 females). This diet is composed of sweets, bacon, chocolate, biscuit, cheese, with a great amount of saturated fat. In the end of the study, there was an increase in the visceral adipose tissue and decrease in the adiponectin levels. However, these effects were not significant ($p = 0.08$). There was a reduction in the RNAm gene expression of the adiponectin in the gonadal adipose tissue ($p < 0.05$). This result demonstrates that the consumption of hyperlipidic diet, rich in saturated fat leads to the development of obesity and that saturated fat causes deleterious effects on the gene expression of adiponectin.

Naderali et al. (2003)²³ evaluated the effect of the consumption of the control diet (60% CHO, 30% PTN, 10% LIP) vs. test diet (65% CHO, 19% PTN, 16% LIP). Two

Table I
Characterization of the studies conducted to evaluate the association of the components of the diet with the levels of adiponectin in animal model

Author, year	Animal model	Duration	Characteristic of the diets evaluated ¹	Results
Naderali et al., 2003 ²³	wistar rats ♂	2 days and 16 weeks	Control: 60% CHO, 30% PTN, 10% LIP. Test diet: 65% CHO, 19% PTN, 16% LIP.	Test diet: 2 days: ↓ plasma adip.** 16 weeks: ↑ plasma adip.**
Flachs et al., 2006 ²⁴	rats ♂	5 weeks	Diets with 35% LIP: diet control (↓ content of PUFA) and test diet (15% replaced by EPA and DHA). <i>Ad libitum</i> or with 30% of caloric restriction.	Test diet: <i>Ad libitum</i> or not: ↓ gene expression and plasma levels of adip.*
Neschen et al., 2006 ²⁵	rats ♂	15 days	Control: 7% of soybean oil, Safflower oil (27%): 78% of ω-6, Fish oil (8%): 25% of ω-3, Fish oil (13,5%): 25% of ω-3, Fish oil (27%): 25% of ω-3.	Fish oil: ↑ of gene expression* and of levels** of adip. according to the dose administered.
Todoric et al., 2006 ²⁶	Diabetic ♂ diabetic (db/db) and non-diabetic (db/+) rats	6 weeks	Diet control: 3% LIP. Hyperlipid diets (30% LIP) containing: Lard (HF/S), safflower oil (HF/6) or 40 % of Omega-3 (HF/3).	HF/3 - ↑ plasma adip. in diabetic* and non-diabetic**
Bueno et al., 2007 ²⁷	rats ♂	2 days and 8 weeks	Control diet (C): 4% LIP and diets prepared by the addition of 17.5% of fat (soybean oil (S), fish oil (F), lard (L) and coconut oil (CC)) to the control diet.	↓ plasma adip.* (2 days (S, F, L, CC) and 8 weeks (S, L, CC)).
Ribot et al., 2008 ²⁸	wistar rats ♂ and ♀	15 days	Control diet: 60% CHO, 28% PTN, 12% LIP. Cafeteria diet: 28% CHO, 11% PTN, 61% LIP.	Cafeteria diet: ↓ serum adip. ↑ visceral TA ↓ gonadal RNA adip. TA*
Varady et al., 2009 ²⁹	rats ♂	4 weeks	Control diet (DC): <i>ad libitum</i> . Diets with 85% of caloric restriction: LF-9% LIP, HF-45% LIP.	HF: ↑ plasma adip.* LF and HF ↑ subcutaneous and ↓ visceral TA**

¹Adip.: Adiponectin; CHO: Carbohydrate; PTN: Protein; LIP: Lipids; PUFA: Polyunsaturated fatty acid; EPA: Eicosapentaenoic acid; DHA: Docosahexaenoic acid; TA: Adipose Tissue.

* p < 0.05; ** p < 0.01.

days after the ingestion of the test diet, it was observed a decrease ($p < 0.01$) in the adiponectin levels. However, 16 weeks after the intervention, it was observed an increase in the levels of adiponectin, and an increase in body weight, fat mass, leptin levels, non-esterified fatty acids and triglycerides ($p < 0.01$) in the group that consumed the diet test. Ob rats for adiponectin RNA_m, submitted to the test diet presented increased gene expression after 16 weeks of treatment. Recently, Varady et al. (2009)²⁹ studied the effect of the consumption of diets with caloric restriction of 85%, presenting 9% and 45% of fat (AIN-93M and D12451 diets, respectively) for 4 weeks. The high-fat diet caused significant increase in the adiponectin levels ($p < 0.05$) without causing changes in the lipid profile. Both diets reduced the visceral adipose tissue, in relation to the control group. Although the authors of the two studies did not reveal the lipid profile of the diets tested, these results suggest that the consumption of diets with higher amounts of lipids result in increased levels of adiponectin, even when there is reduction in the content of visceral adipose tissue.

Bueno et al. (2007)²⁷ worked with C57B16 male rats for 2 days and 8 weeks. Five diets were provided: one control diet (4% of fat – 28.2% saturated, 27.4% monounsaturated and 43.9% polyunsaturated) and 4 diets prepared with the addition of 17.5% of different types of fat (soybean oil, fish oil, lard and coconut oil) to the control diet. After 8 weeks, only a diet containing fish oil did not reduce the adiponectin plasma levels. The fish oil used contained 22.1% of omega-3, 14% of eicosapentaenoic acid (EPA) and 8.1% of docosahexaenoic acid (DHA), demonstrating the importance of the lipidic profile of the diet on the levels of adiponectin. The results of this study suggest that the quality of the fat ingested in the diet can be more important than the quantity. Neschen et al. (2006)²⁵ evaluated the effect of the supplementation of different amounts of fish oil in 129Sv male rats for 15 days. The following isocaloric diets were provided *ad libitum*: control (7% of calories derived from soybean oil), 27% (weight by weight) of safflower oil (59% of calories derived from fat, 78% n-6) or 27% (weight by weight) of menhaden fish oil (59% of calories derived from fat,

25% of ω -3). For the studies in which the effect of the dose-response of the fish oil was evaluated, 27% of the fish oil diet was mixed to 27% of the safflower oil diet to achieve isocaloric diets containing 14.4% (weight by weight) and 8% (weight by weight) of fish oil. At the end of the study, it was found that all supplementation with fish oil caused an increase in the adiponectin gene expression in the epididymal adipose tissue ($p < 0.05$) and levels of serum adiponectin ($p < 0.01$). Supplementation with 27% caused an increase of 2, 3 times in comparison to the saffron oil. The higher the supplementation, the higher the increase in the level of adiponectin, which remained increased even after being replaced by saffron oil for seven days. These results suggest that fish oil stimulates the a secretion of adiponectin, whose response increases according to the dose administered.

Todoric et al. (2006)²⁶ evaluated the effect of omega-3 supplementation for 6 weeks on the levels of adiponectin, in C57BL/ KsJ-leprdb/ leprdb (db/db) diabetic and non-diabetic (db/+) male rats. Four treatments were applied, with different percentages of fat: a control diet (3%) and 3 hyperlipidic diets (30%) - a diet rich in saturated fat (animal lard), a diet rich in omega-6 (saffron oil) and a diet with 40% of omega-3. The hyperlipidic diets were isocaloric and supplemented with 4 mg/g α -tocopherol. The omega-3 supplementation increased the levels of adiponectin, in comparison to the omega-6 supplementation in diabetic ($p < 0.05$) and non-diabetic ($p < 0.01$) rats. The diets rich in saturated fat and omega-6 reduced the

gene expression and the concentration of adiponectin. The results of the study of Flachs et al. (2006)²⁴ corroborated the findings of Todoric et al. It was evaluated the effect of the supplementation with EPA and DHA on C57BL/6J male rats for 5 weeks, with diets containing 35% of fat. The control diet presented low content of polyunsaturated fatty acids. In the test diet, 15% of the polyunsaturated fat was replaced by EPA (6%) and DHA (51%), with the addition of 4 mg/g of α -tocopherol. Feeding was provided *ad libitum* or with 30% of caloric restriction. Supplementation with EPA and DHA stimulated the gene expression of adiponectin in the epididymal adipose tissue ($p < 0.05$), increasing the levels of this hormone, regardless of the caloric ingestion ($p < 0.05$).

The results of the studies in animal models described above demonstrate that the consumption of hyperlipidic diets, rich in saturated fat, reduces the levels and the gene expression of adiponectin. On the other hand, the consumption of diets rich in polyunsaturated fatty acids (fish oil) and supplementation with omega-3, EPA and DHA increase gene expression and plasma levels.

Cross-sectional studies with humans (table II)

In an initial study, Yannakoulia et al. (2003) investigated 114 Greek students (53 men and 61 women) with mean age of 17.7 ± 1.8 years. Through a 3-day food record, adiponectin no correlation was observed

Table II
Characterization of the studies conducted to evaluate the association of the components of the diet with the levels of adiponectin in humans

Author, year	Sample	Diet evaluation method ¹	Results ²
Yannakoulia et al., 2003 ³⁰	53 ♂ and 61 ♀	Food record of 3 days.	ns.
Mantzoros et al., 2006 ³¹	987 ♀ diabetics	Determination of the scores of the Mediterranean diet by the analysis of the data from the validated Semi-quantitative FFQ (61 items).	Association +: consumption of alcohol*, nuts**, fruits* whole grains** Participants with higher scores achieved plasma adip. 23% higher ** ³
Fargnoli et al., 2008 ³²	1992 ♀	Validated Semi-quantitative FFQ (61 items) and Healthy Eating Index (HEI).	Participants with higher HEI scores presented plasma adip. 24% higher** ³
Yannakoulia et al., 2008 ³³	220 ♀	Determination of the scores of the Mediterranean diet by the analysis of the data from a 3-day food record.	Correlation +: scores of the diet**, consumption of fruits* and fats* Correlation -: Refined grains *
Cassidy et al., 2009 ³⁴	1.754 ♀ twins	Validated Semi-quantitative FFQ (131 items).	Correlation +: Vegetables, Alcohol, Magnesium* Correlation -: Carbohydrates, Protein, Trans fat acids*
Fragopoulou et al., 2009 ³⁵	310 ♂ and 222 ♀	Scores of the Mediterranean diet were determined.	Higher scores achieved plasma adip. 41% higher.

¹FFQ: Food Frequency Questionnaire.

²Results of the Multiple Regression Analysis among the levels of adiponectin with food factors (caloric ingestion, macronutrients and fiber); Adip.: Adiponectin; LIP: Lipids.

³Adjusted for age and energy intake.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; ns.: Not statistically significant.

between sex levels and the diet components for both groups. Years later, studying the scores of the Mediterranean diet ingested by 220 Greek women (48.3 ± 12.3 years), Yannakoulia et al. (2008)³³ observed a significant negative correlation between the levels of adiponectin and the consumption of refined grains ($p = 0.03$). Women who had higher levels of adiponectin had higher consumption of fruits ($p = 0.04$ adjusted for age and energy intake) and fat ($p = 0.02$). The higher levels of adiponectin achieved when the consumption of fats was higher may reflect the low consumption of saturated fats.

In another study on the Greek population, Fragopoulou et al. (2009)³⁵ determined the score of the Mediterranean diet (*MedDietScore*) of 310 men (40 ± 11 years of age) and 222 women (38 ± 12 years of age) and observed in a multiple linear regression analysis that the individuals who were in the highest tertile of the score presented higher adiponectin levels ($p = 0.001$) compared to those in the lower tertile. Studying the potential benefit of the Mediterranean diet, Mantzoros et al. (2006)³¹ evaluated 987 diabetic women of the *Nurses' Health Study*, determining the score of the Mediterranean diet. The diabetics with higher scores presented concentrations of plasma adiponectin 23% higher than those with lower scores ($p = 0.01$). Body composition, life style and medical history explained some, but not all the associations observed between diet and the concentrations of adiponectin. Several components of the Mediterranean diet - alcohol and fruit ($p < 0.05$), nuts (362.5 g/day of nuts and fruits) and whole grains (177.7 g/day) ($p < 0.01$) - present an association with the concentrations of adiponectin. Other studies have also associated moderate alcohol consumption (10-50 g/day for men and 5-25g/ day for women) with a higher concentration of adiponectin,³⁶⁻³⁸ although this association has not been verified in all the studies.³⁹

Epidemiological studies have shown that the consumption of the Mediterranean diet may benefit the control of the expression of metabolic diseases, including coronary artery disease and T2DM. This effect is associated with increased levels of anti-inflammatory and anti-thrombotic markers, reduced levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and fibrinogen.^{40,41} The imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, such as adiponectin, may favor the occurrence of such diseases. The data presented here indicate that the consumption of the Mediterranean diet increases the levels of inflammatory mediators and protects against subclinical inflammation, despite the limited information on the activity mechanisms, especially in relation to adiponectin. The identification of interventions that promote increased levels of adiponectin is of great interest, and the adoption of an appropriate style of living may provide positive results. The results of these studies life style suggest that the consumption of the Mediterranean diet is correlated with

high concentrations of adiponectin in healthy and diabetic individuals, with beneficial effects to the cardiovascular system.

Fargnoli et al. (2008)³² evaluated 1922 women of the *Nurses' Health Study* (62% with BMI > 25 kg/m²), with no history of type 2 diabetes or cardiovascular disease. After adjustment for age and dietary habits, it was observed that the women with higher scores for the Healthy Eating Index (HEI) presented levels of plasma adiponectin 24% higher ($p < 0.01$). Cassidy et al. (2009)³⁴ studied the food habit of 1.754 english adult twins, using a validated semi-quantitative FFQ (131 items). It was observed a positive correlation between the levels of adiponectin and the consumption of vegetables ($p < 0.05$), alcohol ($p < 0.05$) and magnesium ($p < 0.05$); and a negative correlation with the consumption of carbohydrates ($p < 0.05$), protein ($p < 0.05$) and trans fat ($p < 0.05$). Certain components of the HEI may have a greater influence on the observed relationships, particularly alcohol, whose effects have been previously demonstrated.³⁶⁻³⁸

Pravdova et al. (2009),³⁹ studying the effect of the *ad libitum* consumption of alcoholic beverage (6%) on rats for 28 days, observed it significantly increased the plasma levels and the gene expression of adiponectin in the epididymal adipose tissue ($p < 0.05$). Joosten et al. (2008)⁴⁰ conducted a randomized crossover clinical trial with women and observed that 25 g of alcohol/day for 6 weeks increased both the plasma levels ($p < 0.001$) and gene expression in the subcutaneous adipose tissue of adiponectin ($p = 0.04$). These studies demonstrate that the moderate consumption of alcohol promotes an improvement in the levels of adiponectin by increasing its gene transcription.

Although the results of the cross-sectional studies do not establish causal relationships, they reveal associations among the variables, thus generating hypotheses that should be investigated in intervention studies. It is also noteworthy that, although the classification of dietary standards in epidemiological studies is valid, the interpretation of their data should be carried out with caution, since these data were obtained from food records, a food frequency questionnaire, a score of the Mediterranean diet and the HEI. In addition, information on food consumption may be lost due to information bias and the difficulties individuals may have in reporting. It decreases the accuracy of the measurement of food intake. Thus, it is important to use validated instruments^{41,42} in these studies.

Intervention studies with humans (table III)

Peake et al. (2003)⁴⁴ in a initial study, evaluated the levels of adiponectin after intake of breakfast rich in saturated fat (49.2%), in healthy individuals and type 2 diabetics. Both groups presented no significant change in the postprandial period of 6 hours. Paniagua et al.

(2007)⁴⁶ and Poppitt et al. (2008)⁵⁰ did not observe significant effects of the fat quality on the levels of adiponectin in a short term (1 day). Similar results were observed by Lithander et al. (2008),⁴⁹ who analyzed the quality of the diet consumed (18% saturated fat or 17% unsaturated fat) by 18 dyslipidemic men for 3 weeks. The results of these studies indicate that the lipid quality of a diet does not affect the levels of adiponectin in humans, although the studies in animal models previously mentioned observed significant results.²³⁻²⁹

Esposito et al. (2003),⁴³ in a controlled randomized clinical trial involving 15 diabetic and healthy individuals, observed a decrease in levels of serum adiponectin 4 hours after the intake of the high-fat diet (60%). The results of the study of Rubin et al. (2008)⁵¹ corroborated these findings. By evaluating the effect of the consumption of fat-rich breakfast (51.5%), it was observed a decrease in levels of adiponectin, after 5 and 6 hours. These results suggest that the consumption of high amounts of saturated fat can affect the levels of adiponectin in humans in the short term.

Kratz et al. (2008),⁴⁸ evaluated the effect of the consumption of a diet rich in omega-3 (3,5%) or control diet (0,5%) on the levels of adiponectin in obese individuals. Sixteen women and 10 men (BMI between 28 and 33 kg/m²) were randomly grouped to receive one of the diets tested. In the first two weeks, the diets were consumed under isocaloric conditions, and from the 3rd to the 12th week, the consumption was *ad libitum*. The concentrations of fasting plasma adiponectin did not change during the isocaloric period. There was, an increase in 10% during the period of *ad libitum* consumption in the omega-3-rich group. However, plasma concentrations of adiponectin with high molecular weight did not change significantly throughout the study. Itoh et al. (2007)⁴⁵ conducted a randomized clinical trial with 52 Japanese individuals with metabolic syndrome. The individuals were separated into 2 groups and treated for 3 months: Control diet vs. Test diet (control + 1.8 g EPA/day). At the end of the study, the test group presented higher levels of plasma adiponectin, in relation to the beginning of the study ($p < 0.01$). There was no significant change in body composition, blood pressure, HDL-C and LDL-C in the test group. These results conclude that the consumption of 1.8 g EPA/day results in elevated plasma concentrations of adiponectin in obese individuals.

In animals, the change in the quantity of fat intake can alter the levels of adiponectin²³⁻²⁹ and the high intake of both polyunsaturated fat and supplementation with omega-3 has significant positive effects on the levels of adiponectin.²⁴⁻²⁶ These results are rare and can be found in the few studies involving humans. Results of initial studies demonstrate that the consumption of diets rich in omega-3 and supplementation with EPA may have beneficial effects on the levels

of adiponectin.^{48,49} Due to the association of hypoadiponectinemia with the establishment of components of metabolic syndrome,¹⁹ there is concern about the control of its levels, mainly through natural treatments. Thus, we need more studies involving human individuals that will seek new diet combinations that provide significant results in the increase in of adiponectin levels.

Rokling-Andersen et al. (2007)⁴⁷ conducted a controlled randomized clinical trial (1 year), with the participation of 188 men, randomly distributed into 4 groups: diet, physical exercise, diet and exercise; and control. The diet group received individualized dietary advice in the beginning of the study and after 3 and 9 months. It was encouraged the increased consumption of fish, vegetables and fiber and reduced intake of saturated fat and cholesterol. The study does not provide other details related to the nutritional diet and adherence to the proposal. Thus, it is not possible to conclude whether there was a change in eating standards at the end of the study.

After the intervention, the BMI and fat mass decreased in the diet group ($p < 0.05$). Dietary intervention increased by 28% the levels of adiponectin in relation to the control group ($p = 0.03$), and this effect can be explained by the loss of fat mass. After the adjustment for the loss of fat mass, the effect of dietary intervention remained positive but statistically non-significant. Weight loss results in increased levels of adiponectin.⁵² These results agree with those of Weiss et al. (2006),⁵³ who reported a significant decrease in serum adiponectin in the control group and non-significant increases in the diet and physical exercise groups.

Although the improvement in levels of adiponectin are associated with weight loss, this change is clinically important because the intervention was comprised of only three dietary counseling addressing general issues of healthy eating. It can be seen that, in this population, the counseling was effective in weight loss and adiponectin levels, in spite of the known difficulties of working with this nutritional tool.⁵⁴

Conclusion

The results of studies involving animal models indicate that the consumption of hyperlipidemic diets rich in saturated fat reduces the levels of adiponectin, while the diets rich in polyunsaturated fatty acids and supplementation with omega-3 increase both gene expression and plasma levels. In humans, the results corroborated the positive association between the levels of adiponectin and healthy feeding, with the intake of fruits and whole grains. Evidence also suggests that the Mediterranean diet is correlated with high concentrations of adiponectin in healthy and diabetic individuals, although the mechanisms are not fully understood. The

initial results demonstrate that the consumption of diets with omega-3 and EPA supplementation may improve the levels of adiponectin in humans. Moreover, omega-3 supplementation provided a non-significant increase in the levels of adiponectin (10%).

Due to the importance of adiponectin in preventing and treating diseases such as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis, and its capacity to reduce cardiovascular risk, more studies must be carried out, seeking to identify strategies for the control of its plasma levels. It is extremely important the conducting of randomized controlled trials to evaluate the response to different sources and rates of various diet components and the safety of the supplementation of specific nutrients.

References

- Filozof C, González C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2001; 2 (2): 99-106.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303 (3): 235-41.
- Curtin, Lester R. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-846.
- Geloneze B, Mancini MC, Coutinho W. Obesity: knowledge, care, and commitment, but not yet cure. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (2): 117-119.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875- 880.
- Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53 (suppl. 1): S143-51.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269 (5223): 543-6.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Molecular and Cellular Endocrinology 2009; in press.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-749.
- Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 9-15.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-9.
- Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 12-18.
- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361 (9353): 226-8.
- Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (2): 201-212.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100 (25): 2473-6.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
- Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2563-8.
- Ferrarezi DAF, Cheurfa N, Reis AF, Fumeron F, Velho G. Adiponectin gene and cardiovascular risk in type 2 diabetic patients: a review of evidences. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (2): 153-159.
- Funahashi T, Matsuzawa Y, Kihara S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome: Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. *Int Congress Series* 2004; 1262: 368-71.
- Sulpice T, Prunet-Marcassus B, Molveaux C, Cani PD, Vite PA, Graber P. An Adiponectin-Like Molecule with Antidiabetic Properties. *Endocrinology* 2009; 150 (10): 4493-501.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8 (11): 1288-95.
- Dridia S, Taouis M. Adiponectin and energy homeostasis: consensus and controversy. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; in press.
- Naderali EK, Estadella D, Rocha M, Pickavance LC, Fatani S, Denis RGP et al. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue. *Clin Sci* 2003; 105 (4): 403-8.
- Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar M, Hensler M et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2006; 49 (2): 394-7.
- Neschen S, Morino K, Rossbacher JrC, Pongratz RL, Cline GW, Sono S et al. Fish Oil Regulates Adiponectin Secretion by a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Mechanism in Mice. *Diabetes* 2006; 55 (4): 924-8.
- Todoric J, Löffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A et al. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia* 2006; 49 (9): 2109-19.
- Bueno A, Oyama L, de Oliveira C, Pisani L, Ribeiro E, Silveira V et al. Effects of different fatty acids and dietary lipids on adiponectin gene expression in 3T3-L1 cells and C57BL/6J mice adipose tissue. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 2008; 455 (4): 701-9.
- Ribot J, Rodríguez AM, Rodríguez E, Palou A. Adiponectin and Resistin Response in the Onset of Obesity in Male and Female Rats. *Obesity* 2008; 16 (4): 723-30.
- Varady KA, Hudak CS, Hellerstein MK. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism* 2009; 58 (6): 803-11.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas A-L, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body Fat Mass and Macronutrient Intake in Relation to Circulating Soluble Leptin Receptor, Free Leptin Index, Adiponectin, and Resistin Concentrations in Healthy Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4): 1730-6.
- Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 328-35.
- Fargnoli JL, Fung TT, Olenczuk DM, Chamberland JP, Hu FB, Mantzoros CS. Adherence to healthy eating patterns is associated with higher circulating total and high-molecular-weight adiponectin and lower resistin concentrations in women from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (5): 1213-24.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Fappa E, Vidra N, Kontogianni MD et al. Dietary factors associated with plasma high molecular weight and total adiponectin levels in apparently healthy women. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 (4): R5-10.
- Cassidy A, Skidmore P, Rimm EB, Welch A, Fairweather-Tait S, Skinner J et al. Plasma Adiponectin Concentrations Are Associated with Body Composition and Plant-Based Dietary Factors in Female Twins. *J Nutr* 2009; 139 (2): 353-8.
- Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tampourlou M, Chrysohou C, Nomikos T et al. The association between

- adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; In Press, Corrected Proof.
36. Sierksma A, Patel H, Ouchi N et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 184-9.
37. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Sano Y, Kurozawa Y. Lifestyle-related determinants and serum adiponectin concentrations in a general population of Japanese females. *Arch Med Res* 2007; 38 (8): 887-90.
38. Kotani K, Sakane N, Saiga K et al. Serum adiponectin levels and lifestyle factors in Japanese men. *Heart Vessels* 2007; 22 (5): 291-6.
39. Pravdova E, Macho L, Fickova M. Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats. *Endocr Regul* 2009; 43 (3): 117-25.
40. Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover Trial. *Diabetologia* 2008; 51 (8): 1375-1381.
41. Willett, W. *Nutritional Epidemiology*. 2 ed. New York: Oxford University Press, 1998.
42. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas*. Barueri: Manole; 2005. v.1.
43. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (6): 1135-40.
44. Peake PW, Kriketos AD, Denyer GS, Campbell LV, Charlesworth JA. The postprandial response of adiponectin to a high-fat meal in normal and insulin-resistant subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (6): 657-62.
45. Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M et al. Increased Adiponectin Secretion by Highly Purified Eicosapentaenoic Acid in Rodent Models of Obesity and Human Obese Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (9): 1918-25.
46. Paniagua JA, De la Sacristana AG, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E et al. Monounsaturated Fata-Rich Diet Prevents Central Body Fat Distribution and Decreases Postprandial Adiponectin Expression Induced by a Carbohydrate-Rich Diet in Insulin-Resistant Subjects. *Diabetes Care* 2007; 30 (7): 1717-23.
47. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierod MB, Anderssen SA, Jacobs DR, Jr, Urdal P et al. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (5): 1293-301.
48. Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ, Weigle DS. Effect of dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (2): 347-53.
49. Lithander FE, Keogh GF, Wang Y, Cooper GJS, Mulvey TB, Chan Y-K et al. No Evidence of an Effect of Alterations in Dietary Fatty Acids on Fasting Adiponectin Over 3 Weeks. *Obesity* 2008; 16 (3): 592-9.
50. Poppitt SD, Keogh GF, Lithander FE, Wang Y, Mulvey TB, Chan Y-K et al. Postprandial response of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein to a high-fat dietary load. *Nutrition* 2008; 24 (4): 322-9.
51. Rubin D, Helwig U, Nothnagel M, Lemke N, Schreiber S, Folsch UR et al. Postprandial plasma adiponectin decreases after glucose and high fat meal and is independently associated with postprandial triacylglycerols but not with 2 11388 promoter polymorphism. *British Journal of Nutrition* 2008; 99: 76-82.
52. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
53. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (5): 1033-42.
54. Contento I, Balch GI, Bronner YL, Paige DM, Gross SM, Bisignani L et al. The effectiveness of nutrition education and implications for nutrition policy, programs and research: a review of research. *J Nutr Educ* 1995; 27 (6): 285-415.

Revisión

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3

M.^a E. Villalobos¹, F. J. Sánchez-Muniz¹, M.^a T. Acín², M.^a P. Vaquero³, F. J. Higuera¹ y S. Bastida¹

¹Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ³Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España.

Resumen

Este trabajo compara los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGP n-3) en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) y revisa las posibles interacciones de estos dos grupos de compuestos. Las estatinas son uno de los descubrimientos más importantes realizados en el campo de la medicina cardiovascular en las últimas décadas. Sus efectos beneficiosos cardiovasculares, reduciendo el número de eventos fatales en pacientes con aterosclerosis, se extienden más allá de su capacidad para reducir los niveles de colesterol. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas involucran sus propiedades anti-inflamatorias y antiagregantes y su capacidad para normalizar la función endotelial. Además, estos fármacos pueden generar actividad antiarrítmica, mejorar la sensibilidad a la insulina y contrarrestar la hipertensión y la obesidad. La baja tasa de enfermedad coronaria documentada en los esquimales corrobora los efectos cardioprotectores de los AGP n-3 en particular de los AGP eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico más allá de sus efectos hipolipemiantes. La reducción de las muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares atribuibles a la acción del ácido graso α -linolénico parece estar relacionado a sus potentes propiedades antiarrítmicas. Además, como un precursor del EPA y este a su vez de la formación de tromboxano A₂, prostaciclina I₂, prostaglandinas de la serie-3 y leucotrienos de la serie 5 e inhibidor/modulador de la formación de tromboxano A₂, prostaciclina I₂, prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, el ácido α -linolénico puede reducir la inflamación y la trombogénesis. Los resultados de algunos estudios sugieren que el uso combinado de estatinas y AGP n-3 mejora la protección cardiovascular y reduce la tasa de mortalidad relacionada con ECV, por lo que en este trabajo también se revisan las posibles sinergias entre ambos grupos de compuestos en el tratamiento de CVD y se concluye que pueden obtenerse claros beneficios.

(Nutr Hosp. 2010;25:889-909)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4819

Palabras clave: AGP n-3. Antioxidante. Efectos pleiotrópicos. Estatinas. Función endotelial. Inflamación. Presión arterial. Sensibilidad a la insulina. Trombosis.

Correspondencia: F. J. Sánchez-Muniz.
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
Plaza Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid.
E-mail: frasan@farm.ucm.es

Recibido: 20-V-2010.

1ª Revisión: 12-VII-2010.

Aceptado: 15-IX-2010.

SIMILARITIES, DIFFERENCES AND AGONISMS OF PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

Abstract

This paper compares the pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids (n-3 PUFA) in treating and preventing cardiovascular disease (CVD) and deals with the possible interactions of those compounds. Statins represent one of the most important discoveries to have been made in the field of cardiovascular medicine in recent decades. Their beneficial cardiovascular effects, which have reduced the number of fatal events in patients with atherosclerosis, encompass more than their ability to lower cholesterol levels. The pleiotropic effects of statins involve their anti-inflammatory and antiplatelet properties and their ability to normalize endothelial function. In addition, these drugs may display antiarrhythmic activity, improve insulin sensitivity and counteract hypertension and obesity. The low rate of coronary disease documented in Eskimos corroborates the cardioprotective effects of the n-3 PUFA eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids beyond their hypolipemic effects. The reduction of CVD-related deaths attributable to the action of α -linolenic fatty acid appears to be related to its strong antiarrhythmic properties. In addition, as a precursor of EPA and this last fatty acid of thromboxane A₂, prostacyclin I₂, serie-3 prostaglandines and serie 5-leukotrienes and inhibitor/modulator of thromboxane A₂, prostacyclin I₂, serie-2 prostaglandines and serie 4-leukotrienes formation, the α -linolenic acid may reduce inflammation and thrombogenesis. As results of some studies suggest that the combined use of statins and n-3 PUFA improves cardiovascular protection and reduces the CVD-related mortality rate; the paper also reviews the possible synergism between both groups of compounds on CVD treatment and concludes that clear benefits may be obtained.

(Nutr Hosp. 2010;25:889-909)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4819

Key words: Antioxidant. Blood pressure. Endothelial function. n-3 PUFA. Pleiotropic effects. Inflammation. Insulin sensitivity. Statins. Thrombosis.

Abreviaturas

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGP n-3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3; ALN: ácido α -linolénico; AT: angiotensina; cHDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad; COX: ciclooxigenasa; DHA: ácido docosahexaenoico; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ELAM-selectina: molécula de adhesión de las células endoteliales; EPA: ácido eicosapentaenoico; EROs: especies reactivas a oxígeno; ET: endotelina; FA: fibrilación auricular; FAP: fibrilación auricular paroxística; FT: factor tisular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HMG-CoA: hidroximetil-glutaril-Coenzima A; IC: insuficiencia cardíaca; IL-6: interleucina-6; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLox: LDL oxidada; PP(a): lipoproteína (a); mRNA: RNA mensajero; NF κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; NADPHox: NADPH oxidasa; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintetasa o sintasa; PAD: presión arterial diastólica; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; PG: prostaglandina; PGI: prostaciclina; PON-1: paraoxonasa; SAA: amiloide sérico A; SI: sensibilidad a insulina; SM: síndrome metabólico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNF: factor necrótico tisular; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TX: tromboxanos; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; XOec: xantina-oxidasa unida al endotelio.

Introducción

Las estatinas, inhibidoras de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), son en la actualidad uno de los agentes hipocolesterolémicos más utilizados ya que han demostrado su capacidad de reducir la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y de reducir los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en suero, sustancias relacionadas con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y aumento del riesgo cardiovascular así como disminuir su depósito intracelular^{1,2}. Dichos fármacos presentan en términos generales buena tolerancia y tasas de abandono en ensayos clínicos como consecuencia de aparición de efectos adversos inferior al 10%, similar a la de los pacientes que toman placebo y menos del 1% si se trata de efectos graves^{1,3}.

Actualmente, las estatinas son uno de los fármacos más comúnmente prescritos, y su valor de venta en 2008 fue superior a 27 mil millones de dólares USA por año con un 20% en aumento cada año⁴. En España se dispone en la actualidad de cinco estatinas comercializadas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina. Aunque difieren en sus características farmacológicas, todas tienen un efecto hipolipemiante que depende fundamentalmente de la dosis utilizada⁵.

Multitud de estudios señalan que la terapia con estatinas frente a placebo disminuye la incidencia y prevalencia de morbi-mortalidad total y asociada a enfermedad arterial⁶. Estos estudios también señalan las diferencias de una terapia intensa frente a moderada y los efectos protectores diferentes de unas estatinas respecto a otras⁷. Esta diferente protección se debe tanto al efecto sobre el perfil lipoproteico como sobre otros factores o marcadores de riesgo cardiovascular⁸. También la metabolización de las estatinas, dependiendo de su hidrosolubilidad o liposolubilidad, explica las diferencias observadas en estudios^{1,9}. No debemos olvidar la interacción nutriente-fármaco que ocasiona muchas veces cambios importantes en la cinética y efectividad de las estatinas^{1,10}.

El mecanismo de acción de las estatinas se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol (fig. 1)⁵. Esto produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción proteica y por tanto, una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito^{11,12}. El efecto final es una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de cLDL. Además, las estatinas reducen el ensamblaje y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que disminuyen la concentración de triglicéridos en plasma. También producen un ligero aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) por un mecanismo no bien conocido. De ahí que su aplicación terapéutica se base principalmente en su acción hipolipemiante².

Pero aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, las estatinas poseen otros efectos independientes de sus propiedades hipocolesterolémicas, en la prevención de enfermedades cardiovasculares, especialmente sobre la pared arterial, denominados efectos pleiotrópicos, que incluyen la mejora de la función endotelial y propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas¹³. Recientemente, se ha estudiado también el efecto antiarrítmico, sobre la sensibilidad a la insulina (SI), antihiperensivo y sobre la obesidad de las estatinas¹⁴⁻¹⁹.

El término pleiotrópico es un nombre compuesto de las palabras griegas *pleio* (muchas) y *trepein* (influyen), que sugiere la potencialidad de acciones terapéuticas de las estatinas, existiendo suficiente evidencia de implicación en múltiples niveles del proceso aterosclerótico²⁰.

Por otra parte, la actividad mejor conocida de los ácidos grasos omega-3 es la hipolipemiante, principalmente por su efecto reductor de los triglicéridos plasmáticos²¹. Pero además, su efecto antiaterosclerótico se ha relacionado con modificaciones en la coagulación sanguínea, trombosis, presión sanguínea, arritmia e inflamación²²⁻²⁵.

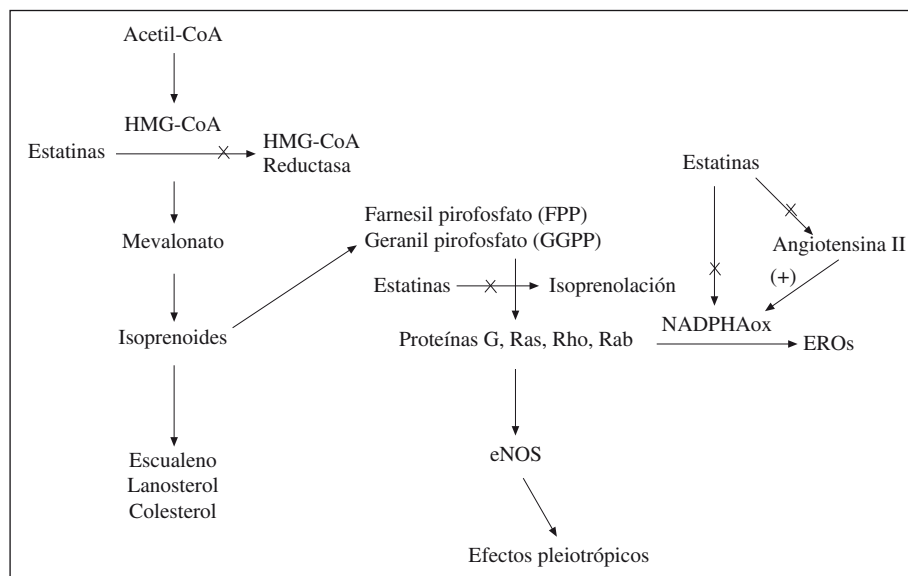


Fig. 1.—Mecanismo de acción de las estatinas. Inhibición de la HMG-CoA reductasa a nivel hepático, que explica su efecto hipolipemiante. Además, interfieren en la isoprenilación de isoprenoides, lo que podría explicar la vía por la cual favorece la expresión de NO en la célula endotelial. También se refleja su acción antioxidante al inhibir la NADPHox y la inhibición de generación de EROs inducida por angiotensina II. (Modificada de Echeverri et al.⁷⁰)

Así mismo, se ha determinado que el consumo de alimentos o complementos alimentarios ricos en ácidos grasos omega-3 (AGP n-3) reduce la morbi-mortalidad cardiovascular, debido al parecer a sus efectos antiarrítmicos, según el estudio de prevención GISSI, de forma independiente de sus propiedades hipolipemiantes^{26,27}.

Entre los AGP n-3, el eicosapentaenoico (EPA, C20:5 omega-3) y el docosahexaenoico (DHA, C22:6 omega-3) han atraído enorme atención en las últimas décadas debido a sus efectos protectores cardiovasculares independientes en muchos casos de sus efectos sobre la lipemia²⁸. Ya en 1976, Bang y Dyerberg señalaron que la mortalidad cardiovascular y el infarto agudo coronario eran muchísimo menos prevalentes en esquimales del noroeste de Groenlandia, que consumían una gran cantidad de grasas de origen marino (hasta 10-12 g/día), muy ricas en AGP n-3, que en los daneses que habitaban en la isla, que consumía principalmente AGP n-6. Un estudio detallado de estos individuos señaló diferencias notables en el consumo de ácidos grasos saturados e insaturados, pero especialmente del cociente omega-6/omega-3, mucho más bajo en la población esquimal²⁹. A partir de estos estudios se originó un campo de investigación muy activo analizando los efectos de tales ácidos grasos sobre otros marcadores de riesgo cardiovascular colesterol total y sus fracciones²¹.

La importancia de estos nutrientes para el organismo se origina en sus múltiples efectos biológicos, ya que existen evidencias de que ejercen varios mecanismos cardioprotectores relacionados con la mejora del perfil lipídico, en el cual principalmente reducen en un 20 a 50% los niveles de VLDL³⁰ elevando también de forma modesta las tasas de cHDL^{31,32}. Su acción antiarrítmica y efectos antitrombóticos, ya que disminuyen la agregabilidad plaquetaria y la trombosis, favorecen la fibrinólisis, reducen la presión arterial y ejercen efectos

antiaterogénicos y antiinflamatorios^{27,33}, así como su incorporación a fosfolípidos de las membranas celulares^{31,34}, lo que se asocia con un descenso del estrés oxidativo y con un aumento de NO, siendo ésta la causa por la que mejora la función endotelial³⁵. No obstante, no cesan las investigaciones respecto a los mecanismos de acción e incluso otros beneficios del consumo de estos nutrientes, como es el caso de su influencia por ejemplo en la sensibilidad a la insulina, posibles efectos antihipertensivos y antiobesidad^{31,36,37}.

Recientemente, en el campo de la genética, un grupo de investigadores ha postulado que el aumento de la ingesta dietética de AGP n-3 del pescado se asocia con una supervivencia prolongada en pacientes con enfermedad coronaria, debido a la existencia de una relación inversa entre los niveles plasmáticos de AGP n-3 y la tasa de acortamiento de los telómeros (marcadores emergentes de la edad biológica) en 5 años de seguimiento³⁸.

EPA y DHA son ácidos grasos esenciales que se encuentran especialmente en pescados semigrasos y grasos o “azules”. También se encuentran, aunque en menor concentración, en el aceite de algunos vegetales como el aceite de colza, soja y en las nueces en forma de ácido α -linolénico (ALN)^{31,39,40}.

El EPA es el ácido graso que da origen a los eicosanoides de la serie 3, tales son las prostaglandinas (PGE_2 , PGF_2), prostaciclina (PGI_2) que poseen actividad biológica vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, así como también, leucotrienos (LT) de la serie 5 (LTA_5 , LTB_5 , LTC_5 , LTD_5) que se ha sugerido pueden contribuir en la disminución de la incidencia y complejidad de crisis asmáticas en ciertos individuos (fig. 2)²⁸. El DHA cuya función primordial es ser componente imprescindible en el tejido cerebral, en los conos y bastones de la retina y en las gónadas, especialmente en los espermios, tejidos en los que puede constituir el 40%-

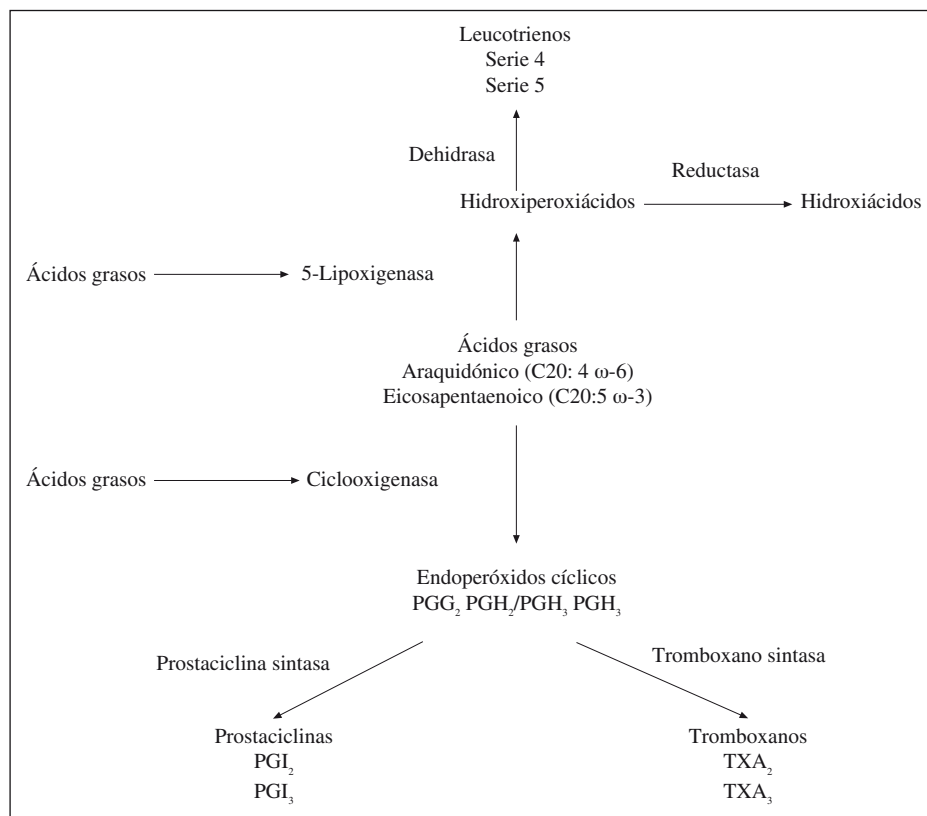


Fig. 2.—Origen de los eicosanoides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) y eicosanoides de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4 a partir del ácido araquidónico. (Adaptada de Sánchez-Muniz y Bastida⁴⁷ y Sá-vago-Ayerdi et al⁴⁹).

60% AGP⁴¹; tanto DHA como EPA se comportan como inhibidores de la formación de ácido araquidónico, lo cual indica que su presencia en la dieta también puede influir en el balance de eicosanoides³⁸

No es de extrañar entonces, que la Food and Drug Administration (FDA) haya aprobado la prescripción de cápsulas de omega-3 con altas dosis de EPA (465 mg) y de DHA (375 mg) como complemento de la dieta en pacientes adultos con niveles de triglicéridos > 500 mg/dL^{42,43}. Fundamentado en un consenso sobre los efectos de la dieta en las enfermedades crónicas, la Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta de AGP n-3 de 0,5% de la ingesta energética total para población sana^{44,45}. De acuerdo con esto, las directrices españolas establecen que un 0,5-1% del total de la energía sea ALN y 0,2-0,5% EPA más DHA, con una relación n-6/n-3 de 4:1 a 10:1^{31,46,47}.

Los resultados de estudios prospectivos indican que el consumo de pescado o aceite de pescado se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular. Se ha observado que dosis superiores a 3g/día de la combinación de EPA más DHA puede mejorar los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la disminución de triglicéridos, presión arterial, agregación plaquetaria e inflamación a la vez que mejora la reactividad vascular, mientras que el consumo de aceites vegetales, que contienen ALN no es efectivo⁴⁸.

Las guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP III)⁴⁹, seña-

lan como primer aspecto para la evaluación del riesgo cardiovascular la determinación de los niveles séricos de cLDL. Sin embargo, entre los factores de riesgo subyacentes, la dieta aterogénica juega un papel fundamental, ya que la composición nutricional de la misma contribuye a la aparición de la aterosclerosis a través de distintos mediadores, entre los que se menciona de manera primordial la presencia de los diferentes tipos de ácidos grasos, destacándose los niveles de grasas saturadas y colesterol, nutrientes clásicos involucrados en la hipótesis lipídica de la aterosclerosis^{50,51}. Así mismo, se mencionan los ácidos grasos *trans* como potencialmente más aterogénicos cuando sobrepasan el 1% de las kilocalorías totales, no sólo por su efecto sobre el aumento progresivo de los niveles séricos de cLDL, sino también por el incremento de triglicéridos, lipoproteína (a) [Lp(a)], fibrinógeno y disminución de cHDL.

Tabla I
Objetivos nutricionales para una alimentación no aterogénica

<i>Nutrientes</i>	<i>Objetivos nutricionales</i>
Kilocalorías totales	Adecuadas para mantener peso deseable
Proteínas	15% kcal
Hidratos de carbono	50-60% kcal
Grasa total	25- 35% kcal
Ácidos grasos saturados	< 7% kcal
Ácidos grasos monoinsaturados	Hasta el 20% de kcal
Ácidos grasos poliinsaturados	< 10% kcal
Colesterol	< 200 mg
Ácidos grasos <i>Trans</i>	< 2% kcal
Estanoles y esteroides vegetales	2 g
Consumo de PUFA omega-3 prevención primaria	1% kcal
Consumo de PUFA omega-3 prevención secundaria	1g PUFA omega-3 de pescado
Fibra	20-30 g
Fibra viscosa	10 g
Consumo de frutas y verduras	5 raciones
Ácido Fólico	400-1000 µg
Ingesta etanol	< 20-30 g en varones; < 10-20 g en mujeres
Consumo de sodio	< 6 g cloruro sódico

Modificado de Rubio.⁴⁹

Entre un listado de hábitos saludables para reducir el impacto de la dieta aterogénica (tabla I), las Guías ATP III incluyen el consumo regular del ácido graso omega-3 linolénico procedente de la ingestión de nueces, soja, semillas de lino, borraja, verdolaga, equivalente a 1% de las kilocalorías totales (2 a 3 raciones al día). En cuanto a pacientes de alto riesgo, el consumo de ácidos grasos omega-3 procedentes de la ingestión de pescado o cápsulas de aceite de pescado, equivalentes a 1 g/día, se ha mostrado beneficioso para disminuir la incidencia de muerte súbita o arritmias cardíacas⁴⁹.

Con todo, no podemos dejar a un lado el grado de toxicidad que puede tener el consumo de pescados grasos que son precisamente las principales fuentes de los AGP n-3. Al respecto se ha informado la asociación del consumo de pescados grasos con posible toxicidad por mercurio, plomo y arsénico, lo cual por supuesto, es tema de preocupación y debe ser tomado en cuenta desde el punto de vista sanitario³¹.

En este artículo se comparan los efectos pleiotrópicos de las estatinas y AGP n-3 y la posible influencia/interacción del consumo de éstos sobre la efectividad farmacológica de las estatinas en base a sus efectos no lipídicos. Como referente se señala, entre otros, al estudio Japan EPA Lipid (JELIS)⁵², que sugiere un incremento de la protección cardiovascular y reducción de la mortalidad al combinar estatinas y AGP n-3.

Efectos pleiotrópicos de las estatinas y de los AGP n-3

Como hemos comentado los efectos pleiotrópicos de ambas sustancias se refieren a efectos no relacionados directamente con los niveles de colesterol o con el perfil lipídico e incluyen efectos sobre el control del peso corporal^{18,19,53}, sensibilidad a la insulina^{15,16,31}, mejora de la función endotelial, propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas^{27,54}, antiarrítmicas^{28,55} y efectos sobre la presión arterial.^{36,56} En la tabla II se presentan los efectos pleiotrópicos más relevantes de las estatinas y los AGP n-3 revisados en este trabajo, los cuales describiremos con detalle a continuación.

Estatinas vs AGP n-3 en el control del peso corporal

La información existente es muy escasa, al menos en lo relativo a las estatinas. Se ha propuesto que las estatinas inhiben el efecto del sistema endocannabinoide^{18,19}. Este sistema aumenta el apetito por efecto sobre el hipotálamo, produciendo la motivación para comer por efecto sobre el sistema límbico y reduce la saciedad inducida por la colecistoquinina quinasa. Higuera⁵⁷ encontró efectos significativos de la aten-

Tabla II <i>Similitudes y diferencias en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos AGP n-3</i>		
	<i>Estatinas</i>	<i>AGP n-3</i>
Control de peso	Inhiben el efecto del sistema endocannabinoide ⁵⁷ ↓ Apetito ↑ Saciedad ↓ Peso corporal e IMC (pravastatina) ⁵⁷	Efecto antilipogénico ⁶⁴ Estimulación de la oxidación de los ácidos grasos y pérdida de peso ^{37,59}
Función endotelial	↑ Producción y biodisponibilidad del NO ⁶⁸ ↓ Síntesis de ET-1 (atorvastatina, simvastatina) ⁷⁰ ↑ Perfusión miocárdica en segmentos isquémicos (fluvastatina) ⁷⁵ ↑ Respuesta vasodilatadora a la acetilcolina (simvastatina) ⁷⁶ Mejora la vasoreactividad de la arteria braquial ^{70,77}	↑ Síntesis/liberación de NO por el endotelio. ⁷⁹ Mejora de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo (DHA) ⁷⁹
Propiedades antioxidantes	↓ Generación EROs ⁶⁷ ↓ Expresión y la actividad vascular de oxidasa y la producción de $\cdot O_2^-$ a nivel vascular ⁶⁷ ↓ Actividad de la xantina-oxidasa (atorvastatina) ⁸¹ ↑ SOD (atorvastatina) ⁸¹ Inhiben la peroxidación lipídica ^{82,83} ↓ Expresión génica del receptor de y de AT1 (fluvastatina) ^{12,67}	Papel parcialmente inhibidor sobre la COX-2 ^{87,89}
Propiedades antiinflamatorias	↑ Estabilidad de la placa ateromatosa ⁹² ↑ Biodisponibilidad de NO Inhiben (IL-6) ⁹² ↓ PCR ⁹⁸⁻¹⁰¹ ↓ Acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa ⁹³ Inhiben la producción de metaloproteinasas por los macrófagos activados ⁹³	EPA Genera eicosanoides menos quimioatrayentes e inflamatorios que los procedentes del AA ¹⁰² Genera E- Resolvinas ¹⁰³ DHA ↓ Signos de inflamación asociados con el incremento celular de Ca ²⁺ y de la activación del NFκB1 en neutrófilos humanos ¹⁰² Genera D- Resolvinas, docosatrienos y neuroprotectinas ¹⁰³ ↓ Expresión de ICAM-1, VCAM-1 y ELAM selectina ^{104,105}
Propiedades antitrombóticas	Inhiben la agregación plaquetaria ¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Mantienen el equilibrio entre los factores hemostáticos protrombóticos y fibrinolíticos ¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Acción antitrombótica: ↓ Expresión del FT ⁶⁵ ↓ Formación de trombina y factores pro-coagulantes (fibrinógeno) ⁶⁵ Acción profibrinolítica: ↓ Concentraciones plasmáticas de PAI-1 ²⁷	↓ Agregabilidad plaquetaria ¹¹² Modulan la trombosis ¹¹² : ↓ AA en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas ↓ TXA ₂ y PGI ₂ ↑ TXA ₂ y PGI ₂ Actúa como antagonista de los receptores de TXA ₂ en las plaquetas humanas ¹¹³ ↑ Concentraciones de antitrombina III ¹¹⁴ ↓ Relación trombogénica (TXB ₂ /6-ceto-PGF _{1α}) ¹¹⁵
Sensibilidad a insulina	Mejora significativamente (pravastatina) ^{16,57}	Mejora captación de glucosa por las membranas ^{119,120} ↑ Tiempo de permanencia de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT2) en la membrana plasmática ¹¹⁹
Propiedades antiarrítmicas	Eliminación de FAP (atorvastatina) ⁵⁵ Modula el efecto estimulante crónico sobre la adhesión plaquetaria en el endocardio ¹²⁷ ↓ Incidencia de FA tras una cirugía cardíaca (altas dosis de atorvastatina o simvastatina) ¹²⁸ Efectivas después de la cardioversión eléctrica, posterior a cirugía cardíaca, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y en pacientes con disfunción ventricular izquierda ¹⁴	Efecto antiarritmogénico ^{129,26} Balance linoleico/linolénico ¹⁰² Efectos sobre el tráfico de los canales de iones a través de los compartimentos subcelulares y en las balsas de lípidos ¹⁰² Más tiempo libre de arritmia con el consumo de suplementos de AGP n-3 ¹³⁰
Efectos hipotensores	Controversia Presión arterial (pravastatina) ¹⁴³ ↓ de manera significativa (atorvastatina) ¹⁴⁵	Reducen la hipertensión vía sistema renina-angiotensina en ratas ¹⁴⁸ Prevención y control de niveles altos de tensión arterial ¹³⁷

ción farmacéutica en la reducción del peso corporal e índice de masa corporal (IMC) de pacientes en tratamiento crónico con pravastatina, pero no con simvastatina. No hemos encontrado trabajos que relacionen el

efecto de las estatinas con la lipogénesis o lipólisis en el tejido adiposo.

Los AGP n-3 respecto a los ácidos grasos saturados inhiben la lipogénesis y favorecen la lipólisis⁵⁸, lo que

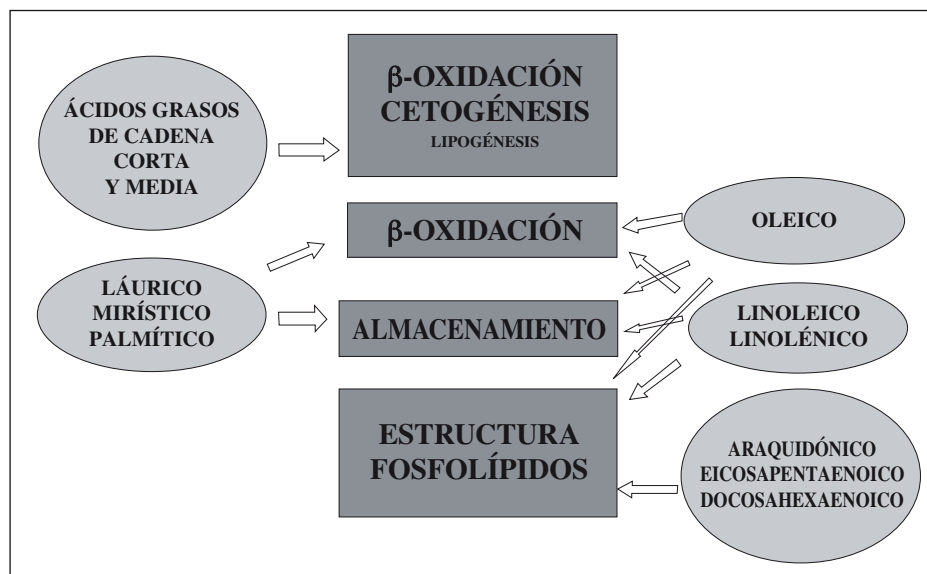


Fig. 3.—Destino metabólico prioritario de algunos ácidos grasos. El tamaño de letra y de las flechas señalan la importancia relativa del destino. (Adaptada de Sáyago-Ayerdi et al.⁵⁹).

señalaría los beneficios de estos ácidos grasos en el tratamiento del sobrepeso. Dadas las diferencias en la estructura molecular de los lípidos, estos se metabolizan de manera diferente, existiendo mayor o menor tasa de oxidación y depósito para los diferentes ácidos grasos⁵⁹. Así, los ácidos grasos de cadena media y corta no participan en la formación de quilomicrones ni en la lipogénesis. Son fuente rápida de energía y cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos de cadena larga son menos vulnerables a su oxidación, al mismo tiempo, los ácidos grasos más insaturados tienen mayor propensión a ser movilizados del tejido adiposo y poseen mayor susceptibilidad a la oxidación. Esto da como resultado que en una dieta habitual, los ácidos grasos que mayoritariamente serán oxidados son los insaturados, mientras que los saturados de cadena larga (> 14 C) serán fundamentalmente depositados y su movilización posterior será insuficiente, constituyéndose en el principal componente del tejido adiposo (fig. 3)⁵⁹. En el caso de los AGP, cuanto mayor sea su nivel de insaturación, mayor será su grado de oxidación metabólica. Este efecto será más notorio cuando el primer doble enlace se presente en la posición n-3, donde, por ejemplo, para el caso del ALN, éste se oxida más fácilmente que otros de igual largo de cadena, pero con diferencia posicional del primer doble enlace^{53,58,60,61}. No obstante, cuando hablamos de ácidos grasos de 20 o más átomos de carbono (Araquidónico, EPA, DHA) observamos que su destino prioritario es su incorporación a los fosfolípidos de membrana. De hecho la incorporación de DHA a conos y bastones en la retina o a sinaptosomas es del orden de 10-15 veces mayor que en hepatocitos u otras células corporales^{62,63}.

Estudios en animales de experimentación alimentados con una dieta alta en grasas⁶⁴, sugieren que los AGP n-3 de origen marino reducen la adiposidad. El aumento de peso en ratones inducido por dieta con alto contenido en grasas se limitó cuando el contenido de

EPA/DHA se aumentó del 1 a 12% en los lípidos de la dieta. La acumulación de tejido adiposo se redujo, especialmente en la grasa epididimaria. Los cambios en los marcadores del plasma y expresión génica de los adipocitos indican mejoras en el metabolismo lipídico y de la glucosa debido a EPA/DHA, incluso en el contexto de una dieta rica en ALN. Estos autores corroboraron que EPA/DHA poseen un efecto antiadipogénico durante el desarrollo de la obesidad, de tal manera que podrían reducir la acumulación de la grasa corporal mediante la limitación de la hipertrofia e hiperplasia de las células grasas, lo cual sugiere que el aumento de la ingesta alimentaria de EPA/DHA puede ser beneficioso, independientemente de la ingesta de ALN⁶⁴.

En dietas donde se ha logrado controlar el tipo y cantidad de ácidos grasos de cadena media principalmente ácido caprílico y decanoico (72%), a las que se les añadió 22% de AGP n-3 en forma de DHA y EPA sin la adición de otros ácidos grasos de cadena larga, se ha observado estimulación de la oxidación de los ácidos grasos y pérdida de peso, después de 15 días del inicio del tratamiento dietético. Sin embargo, convendría investigar si los efectos se mantienen en el tiempo^{37,59}.

Estatinas vs AGP n-3 y función endotelial

El endotelio vascular actúa regulando la contracción de la pared vascular y su composición celular. Mantiene unas condiciones hemostáticas y hemodinámicas constantes a través de la producción equilibrada de sustancias vasoactivas (vasoconstrictores potentes como la endotelina-1 y vasodilatadores potentes como el NO) y de sustancias reguladoras de la trombogénesis (trombogénicas procoagulantes como el Factor Tisular (FT) y el factor von Willebrand y antitrombóticas como las PGI)⁶⁵.

La hipercolesterolemia deteriora la función endotelial, siendo la disfunción endotelial una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis⁵¹. Diversos estudios relacionan la arginina y algunos de sus metabolitos biológicamente activos con los factores de riesgo cardiovascular. De manera importante destaca el NO, producto directo de la acción de las sintetasas del óxido nítrico sobre la arginina⁶⁶. Una característica importante de la disfunción endotelial es la alteración en la síntesis, liberación y actividad del NO endotelial⁶⁷. Este tipo de alteraciones se ha verificado en pacientes diabéticos, hipertensos e hipercolesterolémicos⁶⁶. El NO es una molécula esencial para una adecuada función y vasodilatación del endotelio. Inhibe el proceso aterogénico estimulando la relajación vascular, e inhibiendo la agregación plaquetaria, la proliferación de la musculatura lisa vascular y las interacciones entre los leucocitos y el endotelio. Además, actúa como antioxidante sobre las lipoproteínas³⁵. La inactivación del NO por el anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) limita su biodisponibilidad al generar anión peroxinitrito (ONOO⁻) que además de no poseer actividad relajante sobre el músculo liso, ocasiona vasoconstricción e hipertensión⁶⁸.

Las estatinas mantienen y mejoran la función endotelial aumentando la producción y biodisponibilidad del NO por estas células, logrando interferir en el proceso patológico de la arteriosclerosis. El mecanismo sucede a través de diversos procesos como la inhibición de la proteína G denominada Rho. Al interferir en su vía de señalización, alargan la vida del RNA mensajero (mRNA) de la enzima sintetasa endotelial de NO (eNOS) (aproximadamente de 13 a 38 horas). Así, el mRNA tiene más posibilidades de llegar al ribosoma y finalmente ser traducido para sintetizar más eNOS⁶⁸, que como ya se mencionó, media la síntesis de NO en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina⁶⁶.

Otro mecanismo que se ha sugerido para explicar la disfunción endotelial ha sido la alteración de la función o expresión de la endotelina-1 (ET-1), un poderoso vasoconstrictor generado en el mismo endotelio mediante la acción de metaloproteinasas y regulación transcripcional del precursor de la ET-1⁶⁹. Se ha descrito que la atorvastatina y la simvastatina reducen la expresión de mRNA de la pre-pro-endotelina-1 y la síntesis de ET-1⁷⁰. Lo anterior apunta a que el control de los niveles elevados de ET-1 podría ser una de las puntas de lanza de la terapia con estatinas en enfermedades cardiovasculares.

Las LDL oxidadas (LDLox), que se originan en el espacio subendotelial, pueden aumentar la secreción de ET-1 y reducir la disponibilidad de NO^{71,72} contribuyendo a la alteración hemodinámica. *In vitro*, las estatinas son capaces de evitar la sobreexpresión de ET-1 y la acción inhibitoria sobre eNOS ejercida por LDLox, independientemente de sus acciones reductoras del colesterol^{73,74}.

La disfunción endotelial se acompaña de menor perfusión. En estudios realizados en pacientes hipercoles-

terolémicos con dificultad para la perfusión miocárdica, una terapia de 6 a 12 semanas con fluvastatina, en dosis de 40 a 80 mg/día, incrementó (5%) de manera significativa la perfusión miocárdica en segmentos isquémicos⁷⁵. También en sujetos con hipercolesterolemia moderada (6,2 a 7,5 mmol/L), tras sólo cuatro semanas de tratamiento con 20 mg/día de simvastatina, se incrementó significativamente, respecto al grupo placebo, la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina determinada por el flujo sanguíneo braquial. Posteriormente este mismo grupo fue evaluado, luego de tres meses adicionales de tratamiento y la mejoría fue significativamente superior a la lograda en las primeras cuatro semanas⁷⁶.

Otro estudio realizado en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas, comparando el efecto de la dieta con el efecto de 10 mg/día de atorvastatina, se encontró que la vasorreactividad de la arteria braquial mejoró significativamente tan sólo en dos semanas de tratamiento con el fármaco en comparación con el grupo control que recibió sólo dieta, tendencia que se mantuvo en ulteriores controles tomados a cuatro y a ocho semanas posteriores al inicio del ensayo^{70,77}.

Gómez Doblas et al.⁷⁸ sugieren que la terapia temprana con estatinas reduce la tasa de episodios coronarios tras un síndrome coronario agudo, lo cual podría deberse, según estos autores, a una mejora de la función endotelial de manera independiente de las concentraciones séricas de colesterol.

Diversos estudios indican que los AGP n-3, mejoran la función endotelial. En adultos jóvenes, las concentraciones circulantes de DHA se han correlacionado positivamente con una mejora de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo⁷⁹, lo que supone que pequeñas variaciones en las concentraciones fisiológicas de DHA pueden modular la función endotelial. También se ha comprobado que bajo un tratamiento con aceite de pescado se producen mejoras en la vasodilatación dependiente del endotelio, y en pacientes con Diabetes mellitus, este puede ser un mecanismo de protección frente al vasoespasmo y la trombosis. En ambos casos la mejora de la función endotelial parece ser debida a que los AGP n-3 favorecen la síntesis/liberación de NO por el endotelio⁷⁹.

Propiedades antioxidantes de las estatinas vs AGP n-3

Entre los efectos antioxidantes de las estatinas se encuentra la modulación del estrés oxidativo al reducir la generación de especies reactivas del oxígeno (EROs) a nivel vascular sintetizadas por la enzima NADPH oxidasa (NADPHox) del endotelio (fig. 1)⁶⁷, la cual libera $\cdot\text{O}_2^-$ continuamente en pequeñas cantidades. Este anión puede reaccionar con el NO y formar el ONOO- que carece de la actividad relajante del NO sobre el músculo liso arterial ya comentada⁸⁰. La producción de

EROs puede considerarse como otro efecto derivado de la isoprenilación de las proteínas Ras, Rho y Rab⁶⁹. Todos los tipos de células contenidas en la pared del vaso sanguíneo, células endoteliales, células del músculo liso y envoltura externa de los fibroblastos, expresan NADPH oxidasa que se puede activar por la acción de angiotensina II al actuar sobre receptores de membrana de la angiotensina II, tipo I (R-AT1).

Las estatinas reducen la expresión y la actividad vascular de la NADPH oxidasa y la producción de $\cdot\text{O}_2^-$ a nivel vascular, especialmente si el nivel basal de la actividad enzimática se eleva, por ejemplo en situaciones de hiperlipidemia, diabetes, aterosclerosis e hipertensión arterial dependientes de EROs⁶⁷.

En un estudio muy reciente se encontró que la atorvastatina reduce la actividad de la xantina-oxidasa unida al endotelio (XOec), una de las fuentes más importantes $\cdot\text{O}_2^-$ en las células endoteliales vasculares. Este grupo de investigadores reportó también que el tratamiento con atorvastatina produce mejoría en la función endotelial de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), relacionado a un aumento de la actividad de la enzima superóxido dismutasa⁸¹. También se ha demostrado que por su acción antioxidante, las estatinas puedan inhibir la peroxidación lipídica^{82,83} y así, evitar la formación de LDLox que promueven la expresión de factores inflamatorios y la adhesión de plaquetas^{84,85}. Diversos estudios sugieren que las estatinas disminuyen la producción de $\cdot\text{O}_2^-$ mediante atenuación de la actividad del sistema renina-angiotensina. En particular, la fluvastatina reduce la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la aorta. Este efecto se puede atribuir a la reducción de los lípidos del plasma, porque la hipercolesterolemia aumenta la ECA vascular y la fluvastatina normaliza el colesterol del plasma. Por lo tanto, por extensión puede decirse que las estatinas inhiben la generación de EROs inducida por angiotensina II por las células vasculares y por los fagocitos, mediante disminución de la expresión génica del receptor de la ECA y de angiotensina I (AT1) (fig. 1). Este efecto se observa no sólo en hiperlipidemia, sino también en condiciones de normolipidemia^{12,67}.

Entre los pasos que acontecen en el desarrollo de las lesiones ateromatosas en las paredes endoteliales, la oxidación de las LDL parece fundamental para el desarrollo de las estrías grasas. Enzimas como la NO sintasa, ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa, citocromo P₄₅₀, metales como el Fe, productos de la cadena respiratoria y otros serán los causantes de la aparición y propagación de especies reactivas de oxígeno en la pared arterial^{86,87}. Existe evidencia de que aun siendo muy poliinsaturados, AGP n-3 participan en menor cuantía en el estrés oxidativo que los AGP n-6. Varias han sido las teorías emitidas para explicar tal efecto. Una de las más convincentes se refiere al papel parcialmente inhibitorio de los omega-3 sobre la enzima COX-2⁸⁸. Esta enzima es reconocida como una de las enzimas que contribuyen a una mayor formación de radicales libres⁸⁷. Por tanto, el consumo o suplementación dieté-

tica con AGP n-3 puede ser importante en la inflamación, neoplasias y enfermedades vasculares ya que al inhibir la COX-2 disminuiría la producción de radicales libres⁸⁹.

Nuestro grupo ha estudiado los efectos del consumo en individuos con riesgo cardiovascular incrementado de derivados cárnicos conteniendo pasta de nuez sobre la actividad de enzimas antioxidantes⁹⁰. La incorporación de nuez a la carne, aunque eleva el contenido energético de la misma, mejora el perfil lipídico de la misma incrementando el contenido de oleico, linoleico y ALN y aporta un cociente omega-6/omega-3 muy aceptable⁹⁰. El consumo de carne con nuez elevó significativamente la actividad de la enzima paraoxonasa (PON-1), mejorando a su vez la actividad de muchas enzimas antioxidantes en dichos voluntarios.

Propiedades antiinflamatorias de las estatinas vs AGP n-3

La patología aterosclerótica tiene un componente inflamatorio que se caracteriza por la presencia de monocitos, macrófagos y linfocitos T en la placa de ateroma. Este proceso es iniciado por citoquinas proinflamatorias, radicales libres y déficit de NO⁹¹. Las estatinas, además de aumentar la biodisponibilidad de NO inhiben a varias de las citoquinas proinflamatorias⁹². Por su acción antiinflamatoria, las estatinas aumentan la estabilidad de la placa ateromatosa, y gran parte de la disminución de las complicaciones coronarias es atribuible a este mecanismo.

Por otra parte, estudios preclínicos demostraron que las estatinas reducen la acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa e inhiben la producción de metaloproteinasas por los macrófagos activados. Las metaloproteinasas tienen la capacidad de degradar proteínas de sostén y por lo tanto son en parte responsables del accidente de placa con formación de trombo⁹³.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda no específico, llamada así por su capacidad de precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae* y fue la primera proteína de fase aguda descrita⁹⁴. Es un buen marcador sistémico de inflamación y daño tisular y se ha considerado factor pronóstico de riesgo de enfermedad coronaria ya que ha sido utilizado tradicionalmente para detectar lesiones agudas, infecciones e inflamaciones, así como para evaluar la actividad de las enfermedades inflamatorias. Esta proteína se produce fundamentalmente en el hígado con el control de las citocinas, en especial de la interleucina-6 (IL-6), clave en la respuesta inflamatoria⁹⁵ y que es el polipéptido usado como señal celular producida por células activadas, generalmente macrófagos, y originada en el sitio patológico.

La PCR es una proteína con gran capacidad aterogénica y se considera que es también proinflamatoria, ya que al unirse a las LDL en la placa ateromatosa, activa el complemento e induce la expresión del PAI-1,

reduce la expresión de la eNOS y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión^{80,96}.

El valor pronóstico de la PCR y su modificación con estatinas se ha evaluado en varios estudios, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. El estudio Pravastatin Inflammation/CPR Evaluation (PRINCE)⁹⁷ concluyó que la PCR podía ser un marcador adecuado para detectar a sujetos con alto riesgo de patología cardíaca pero niveles normales de colesterol. En el estudio Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE)⁹⁸, realizado en 708 pacientes post-infarto, la terapia con 40 mg/día de pravastatina fue más beneficiosa en pacientes con niveles de PCR y amiloide sérico A (SAA) elevados, que en los pacientes sin niveles elevados de estos marcadores inflamatorios. Luego, la terapia a largo plazo con pravastatina también redujo los niveles de PCR en estos pacientes postinfarto⁹⁹. En otro estudio de tipo comparativo¹⁰⁰, realizado en pacientes con hiperlipidemia combinada, se confrontaron resultados sobre el efecto sobre los niveles en hs-PCR de distintas estatinas, aparte que las dosis utilizadas tuvieron efectos equivalentes en los niveles de cLDL, hubo una reducción significativa en los niveles hs-PCR, siendo de 20% con pravastatina, 23% con simvastatina y 28% con atorvastatina, efectos independientes de su acción hipolipemiente. Otro estudio, el Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression study (ASAP)¹⁰¹ se encontró que la terapia agresiva con atorvastatina (80 mg/día), fue más efectiva para reducir los niveles de PCR que una dosis convencional de simvastatina (40 mg/día).

Son múltiples las alegaciones que sostienen el efecto antiinflamatorio de los AGP n-3. Es un hecho conocido, y ya comentado en esta revisión, que los AGP modulan la generación de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Los EPA intervienen como precursores de eicosanoides alternativos menos inflamatorios y quimioatrayentes^{47,102}. El efecto antiinflamatorio de los AGP n-3 ha estimulado el campo de investigación no sólo en el sistema cardiovascular, sino también en las enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso, el asma y la enfermedad de Crohn¹⁰².

Se ha determinado que DHA puede reducir los signos de inflamación asociados con el incremento celular de Ca²⁺ y de la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB1) en neutrófilos humanos, lo que explica al menos parcialmente las propiedades antiinflamatorias de los AGP n-3¹⁰².

Recientemente, estudios a corto plazo en una serie de modelos experimentales han identificado nuevos grupos de mediadores. Entre ellos la serie de E-resolvinas, formada a partir de EPA por la enzima COX-2. Estas sustancias parecen ejercer acciones anti-inflamatorias. Además, se han identificado los mediadores derivados del DHA, denominado serie de D-resolvinas, docosatrienos y neuroprotectinas, también producida por la COX-2 con posible actividad antiinflamatoria. La Resolvin E1 es un derivado oxidado del EPA que reduce la inflamación por suprimir la activación de la NF-kB y en

consecuencia disminuir la síntesis de las citoquinas inflamatorias y de las quimiocinas. En este campo, un grupo de investigadores ha demostrado que en las células mononucleares de personas que han consumido LNA procedente de nueces disminuye la expresión de dicho factor de transcripción, mientras que ésta se induce con la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas¹⁰³.

Otros autores sugieren que el efecto antiinflamatorio de los AGP n-3 podrían estar fundamentados en la reducción de la expresión de las moléculas de adhesión, disminuyendo la infiltración de monocitos y macrófagos, ya que se ha demostrado que DHA reduce la expresión de molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión de las células endoteliales (ELAM-selectina), en la superficie de las células endoteliales^{104,105}.

Propiedades antitrombóticas de las estatinas vs AGP n-3

El desarrollo de la placa aterosclerótica y su ruptura junto al proceso trombótico, que se produce para regular la hemostasis del vaso lesionado se encuentran relacionados con la manifestación de la aterosclerosis. Dicha patología está caracterizada por la presencia de episodios cardiovasculares isquémicos, ya sea en corazón, cerebro o lecho vascular periférico¹⁰⁶. Esto lleva a considerar la utilidad del uso de fármacos que controlen o reviertan estos factores que conducen al desarrollo de la placa aterosclerótica y obstrucción de las arterias¹⁰⁷. La mayoría de las propiedades antitrombóticas de las estatinas se encuentran relacionadas con efectos pleiotrópicos¹⁰⁷ que pueden modificar la estabilidad de la placa aterosclerótica, así como la formación del trombo; se producen a partir de la inhibición de la agregación plaquetaria y al mantenimiento de un equilibrio entre los factores hemostáticos protrombóticos y fibrinolíticos¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Entre las diversas acciones de las estatinas destaca la reducción de la expresión del factor tisular (TF, tromboplastina o factor III), glicoproteína transmembrana producida fundamentalmente por los macrófagos⁶⁵. Este factor es liberado tras la ruptura de la placa. Su exposición, activa la fase extrínseca de la coagulación que incluye numerosos factores de la coagulación y la formación de complejos procoagulantes (factor VIIa y luego Xa) que posteriormente con ayuda del factor V y fosfolípidos tisulares darán lugar al activador de protrombina, y ésta a su vez a la trombina¹¹¹. Por tanto, las estatinas disminuyen la formación de trombina y factores pro-coagulantes catalizados por ésta, entre los que se encuentra además de los anteriores, el fibrinógeno⁶⁵.

Otro factor importante a tener en cuenta en este apartado es el PAI-1, que inhibe la fibrinólisis por medio del bloqueo de la función del activador tisular del plasminógeno (t-PA), impidiendo que éste se una a la

fibrina. Por lo tanto el PAI-1 está involucrado en la patogenia de la aterosclerosis. Su síntesis está regulada por la Rho quinasa al ser ésta estimulada por la angiotensina II⁶⁸. Diferentes estudios han constatado un potencial efecto profibrinolítico que se manifiesta, por ejemplo, en la reducción de las concentraciones plasmáticas de PAI-1, probablemente como consecuencia de la reducción de la expresión de este gen en el endotelio por acción de las estatinas²⁷.

La actividad antitrombótica de los AGP n-3 se determinó a principios de los años noventa, a través de varios estudios como los experimentos realizados en población babuina, que medían la composición lipídica sanguínea y vascular, la función hemostática, las respuestas trombóticas de la sangre, la formación de trombos vasculares y de lesiones vasculares. El principal hallazgo fue que los AGP n-3 de la dieta podían reducir enormemente la formación de trombos y lesiones vasculares tras una lesión mecánica vascular debido, probablemente a cambios selectivos en la composición de la membrana celular dependientes de los AGP n-3⁴⁸.

Los AGP n-3 reducen la agregabilidad plaquetaria y modulan la trombosis a través de mecanismos independientes de su actividad sobre los triglicéridos³¹. El consumo de AGP n-3, principalmente de EPA, reduce el contenido de ácido araquidónico en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas (tabla III) y probablemente la actividad de éstas en el endotelio.³¹ El metabolismo del ácido araquidónico por las enzimas COX-2/ tromboxano sintasa produce tromboxano A₂ (TXA₂), un potente vasoconstrictor e inductor plaquetario, mientras que en el endotelio por efecto de las enzimas COX-2/prostaciclina sintasa originan prostaciclina I₂ (PGI₂) que inhibe la agregación plaquetaria y produce vasoconstricción³¹. Al disminuir el contenido de ácido araquidónico se favorecería una menor formación de TXA₂ y PGI₂¹¹². Además, los productos del metabolismo del EPA dan lugar a la formación de eicosanoi-

des de la serie 3, como el TXA₃, cuyo efecto vasoconstrictor es mucho menor al TXA₂³¹.

Otro mecanismo por el que los AGP n-3 podrían reducir la actividad de las plaquetas es la modificación de los receptores de los activadores plaquetarios. Se ha demostrado que DHA y EPA pueden actuar como antagonistas de los receptores de TXA₂ en las plaquetas humanas. En este sentido, se piensa que esa acción se realiza a través de cambios que inducen sobre la fluidez de la membrana plaquetaria¹¹³. Por otro lado, su consumo también podría elevar las concentraciones de antitrombina III. Esto produciría una hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones de fibrinógeno y factor V¹¹⁴.

En un estudio reciente realizado por nuestro grupo¹¹⁵ en voluntarios con alto riesgo de ECV, se compararon los efectos de una dieta con carne enriquecida con nueces, con los efectos de una dieta que incluía carne baja en grasa sobre la agregación plaquetaria y TXA₂ plasmático (medido como TXB₂), PGI₂ (medido como 6-ceto-PGF1α) y la relación trombogénica (TXB₂/6-ceto-PGF1α). La dieta que contenía carne enriquecida con nueces demostró mejorar el estado trombogénico respecto a la dieta con carne con bajo contenido graso ya que aumentó de manera significativa los niveles de 6-ceto-PGF1α y redujo la relación TXB₂/6-ceto-PGF1α. Lo cual dejó ver que el consumo de carne con nueces, alimento rico en ALN puede ser beneficioso dado sus efectos antitrombogénicos.

Estatinas vs AGP n-3 y sensibilidad a la insulina

En pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 la causa más importante de hiperglucemia es la reducción de la SI en los tejidos periféricos (músculo esquelético, músculo cardíaco y en menor cuantía tejido adiposo). Esto se traduce en una disminución del efecto biológico de

Tabla III
Efecto de los AGP n-3 en los fosfolípidos de la membrana plaquetaria

Intervención	Duración ensayo (semanas)	Dosis	Fosfolípidos de membrana	
			EPA	Ácido araquidónico
Pescado	1	7-11 g/día EPA	Aumenta	Disminuye
Pescado	11	3 g/día EPA	Aumenta	Disminución no significativa
Pescado	6	3 g/día EPA	Aumenta	Disminuye
Aceite de Hígado de Bacalao	3	1,8 g/día EPA	Aumenta	Disminuye
Aceite de Hígado de Bacalao	4-8	1-4 g/día EPA	Aumenta	Disminución dosis-dependiente
Aceite de Hígado de Bacalao	4	2 g/día EPA	Aumenta	Disminución en Fosfatidilcolina
Aceite de Sardina	4	1,4 g/día EPA	Aumenta	Disminución no significativa
Aceite de Sardina	4	10 g/día n-3	Aumenta	Disminuye
Aceite de Pescado Concentrado	6	1,3-9 g/día n-3	Aumento dosis-dependiente	Disminución no significativa
Aceite de Pescado Concentrado	3	3,3 g/día EPA	Aumenta	Disminuye
Aceite de Pescado Concentrado	4	3,6 g/día EPA	Aumenta	No Cambia

Modificado de British Nutrition Foundation¹⁵⁸.

esta hormona respecto a su concentración plasmática, es decir, sus concentraciones pueden ser iguales e incluso mayores en que en individuos sanos, pero está parcialmente imposibilitada para ejercer sus funciones en las células de sus órganos diana¹¹⁶.

En un reciente metaanálisis¹⁶ en el que se incluyeron estudios de pacientes no diabéticos, se comprobó que las estatinas no tienen impacto muy significativo en la SI. No obstante, la pravastatina mejoró significativamente la SI, mientras que atorvastatina y rosuvastatina redujeron la SI y se observó un importante deterioro de la SI con simvastatina. De forma similar Higuera⁵⁷ en un estudio de atención farmacéutica en pacientes con tratamiento crónico de estatinas encontró elevaciones de los niveles de glucemia en pacientes con simvastatina, pero no en aquellos con pravastatina. Además combinaciones de atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina, producen un aumento significativo del riesgo de deterioro de la SI¹⁶.

Estos resultados confirman las conclusiones de otro metaanálisis en el que se determinó una reducción del riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en terapia con pravastatina y el efecto contrario se encontró al combinar atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina¹⁵. Estos hallazgos proveen bases farmacológicas para el uso preferente de pravastatina a otras estatinas en pacientes diabéticos. No obstante no se conocen los mecanismos implicados.

Diversos estudios concuerdan en que es el tipo de grasa lo que se relaciona con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y con el síndrome metabólico (SM). Está prácticamente determinado que se deben reducir los ácidos grasos saturados y los ácidos grasos *trans*, aumentando el consumo de los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y los AGP. Casi todos los estudios realizados al respecto involucran el consumo de AGM y AGP y sugieren que esta combinación favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, con efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento del SM¹¹⁷. También datos epidemiológicos que asocian una dieta alta en grasa con trastornos en la captación y metabolismo de glucosa³¹. Estudios experimentales realizados en modelos animales concluyen que una dieta rica en grasas saturadas y baja en AGP n-3 está relacionada con obesidad, mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y reducción de la SI¹¹⁸.

Aunque son pocos los estudios que indagan sobre la influencia de los ácidos grasos de la dieta en el perfil de los fosfolípidos y triglicéridos que constituyen las membranas de las células del músculo esquelético, existen evidencias que indican que hay una correlación entre ellos. Esto es crucial, ya que el músculo esquelético es un tejido muy activo en la regulación del metabolismo y la utilización de la energía, incluyendo la captación de glucosa inducida por la insulina. Se ha determinado que la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos del músculo esquelético se ha relacionado con la

SI periférica y con obesidad en varios grupos de estudio. Se ha observado que el aumento en la insaturación de los ácidos grasos de la membrana muscular mejora la SI. Además una mayor proporción de AGP n-3 puede ejercer efectos antiobesidad y protección frente al SM y la diabetes tipo II³¹.

Al aumentar la ingesta de araquidónico, de EPA y DHA se produce un aumento de la fluidez de la membrana, así como aumento de receptores para insulina y finalmente mejora de la actividad de la insulina³¹. Hay indicios que fundamentan la mejora de la captación de glucosa por las membranas previamente enriquecidas en AGP, en un aumento en el tiempo de permanencia de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT2) en la membrana plasmática, lo que lleva a aumento del "pool" intracelular de glucosa-6-fosfato y el aumento de la glucogenogénesis muscular¹¹⁹. Un grupo de mujeres pre-menopáusicas, con sobrepeso y obesidad (IMC de 24 a 44 kg/m²), no diabéticas presentaron mejora de la SI después de 12 semanas de suplementación con 1,3 g EPA and 2,9 g DHA¹²⁰.

En población esquimal que ingiere cantidades significativas de AGP n-3, resalta el hecho de una mayor tolerancia a la glucosa y menor incidencia de DM tipo II a pesar de que este grupo de población presenta sobrepeso. Así mismo ocurre en población japonesa con gran consumo de pescados grasos ricos en ácidos grasos omega-3¹²¹. No obstante, en Alaska la incidencia de DM tipo II ha aumentado los últimos 15 años debido a que esta población ha ido adoptando los hábitos alimentarios y de estilo de vida diferentes¹²².

Queda mucho por aclarar respecto a la influencia de los AGP n-3 respecto a la SI, sin embargo, no son pocas las evidencias que sugieren su implicación en una mejor SI. A este respecto se recomienda la lectura de una reciente revisión de nuestro grupo³¹, donde se revisa de forma detallada dicho aspecto.

Estatinas vs AGP n-3 y efectos antiarrítmicos

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica médica. La prevalencia de la FA está en constante aumento y afecta tanto a personas jóvenes como a mayores. Se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad, principalmente debido a ataques fulminantes e insuficiencia cardíaca¹⁴.

El tratamiento de la FA ha consistido por mucho tiempo en prolongar el intervalo entre sus episodios. Es conocido el papel crucial del problema eléctrico en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo, recientemente se ha determinado que la inflamación y el sistema renina-angiotensina son componentes implicados en el origen de esta patología¹²³. Hay fundamentos experimentales y clínicos (basados en aumentos de niveles de PCR) que sugieren que la inflamación aparece en la primera fase de la remodelación eléctrica y además promueve la permanencia de la FA¹⁴. Resultados de biopsias tomadas de aurículas de pacientes con FA han demostrado

presencia de infiltrados inflamatorios y daño oxidativo al compararlos con los controles¹²⁴. También las evidencias apuntan hacia el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como factor de destacada importancia en el desarrollo e incluso en el mantenimiento de la fibrilación auricular. La distensión auricular parece estar en relación con un aumento en los niveles de angiotensina II y las muestras de tejido auricular de pacientes con FA revelan un aumento en la expresión de ECA, lo que sugiere una relación entre el SRAA y la FA¹²⁵.

Dadas las propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes de las estatinas, se han desarrollado estudios clínicos a fin de determinar la pertinencia del uso de estos fármacos en la prevención de FA. Estudios con atorvastatina revelan que este fármaco puede ser eficaz en la eliminación de la FA paroxística (FAP). En un estudio prospectivo en 80 pacientes, el grupo tratado con atorvastatina tenía menores niveles promedio de PCR y exhibió una reducción muy significativa en el FAP, ésta fue completamente resuelta en 65% pacientes en el grupo de tratamiento frente a 10% de los del grupo placebo⁵⁵.

En otras condiciones, otro estudio concluye que la pravastatina no reduce la recurrencia de tasa de FA luego de una cardioversión eléctrica¹²⁶ mientras que la simvastatina parece modular el efecto estimulante que tiene la FA crónica sobre la adhesión plaquetaria en el endocardio, en modelos experimentales¹²⁷.

Un estudio retrospectivo realizado en 680 pacientes sometidos a bypass coronario y/o sustitución de la válvula aórtica, utilizando dosis pequeñas de simvastatina o atorvastatina (10 mg) comparándola con dosis altas (40 mg) se llegó a la conclusión que dosis altas de estatinas tienen un mayor efecto preventivo, reduciendo la incidencia de FA tras una cirugía cardíaca¹²⁸.

A pesar de la existencia de resultados controvertidos, se piensa que las estatinas brindan una estrategia a tener en cuenta en el tratamiento de la FA. Al respecto, un reciente meta-análisis concluyó que las estatinas son efectivas después de la cardioversión eléctrica, posterior a cirugía cardíaca, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y en pacientes con disfunción ventricular izquierda, sugiriendo que estos fármacos podrían ofrecer una alternativa en la prevención de la FA, independientemente de sus propiedades hipolipemiantes¹⁴.

Existe elevada evidencia científica que indica que el ALN reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mortales debido a su potente efecto antiarrítmico¹¹¹. Dado que la arritmia ventricular supone la principal causa de muerte súbita cardíaca, se han realizado diversos estudios a fin de dilucidar el alcance que puede tener el efecto antiarrítmico de los AGP n-3. En la actualidad se adscriben efectos más potentes antiarrítmicos al EPA que al ALN, lo que implicaría beneficios diferentes del consumo de pescado graso y nueces o de su equivalente aceite de pescado frente a aceite de nuez. Se ha definido que la biodisponibilidad del EPA se incrementa cuando se consumen directamente,

respecto al EPA formado por desaturación y elongación del ALN, lo que señala mecanismos potencialmente distintos entre los diferentes ácidos grasos omega-3⁶².

Los mecanismos antiarrítmicos a nivel celular pueden clasificarse en grupos de acción mediante efecto directo en la membrana celular, el balance competitivo entre los ácidos grasos derivados del ácido linoleico y aquellos derivados del ALN y la modulación funcional de los canales iónicos y los intercambiadores iónicos. Los suplementos de AGP n-3 pueden tener efectos profundos sobre el tráfico de los canales de iones a través de los compartimentos subcelulares y en las zonas anexas a la membrana celular enriquecidas en lípidos (*rafts*)¹⁰². Entre las investigaciones que apuntan el posible efecto antiarritmogénico de los AGP n-3, los estudios DART¹²⁹ y GISSI-Prevenzione²⁶ sugieren que el consumo de estos nutrientes podría disminuir la incidencia de arritmias letales, lo cual a su vez puede tener un fuerte impacto sobre la reducción de la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio. En the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmias trial (SOFA)¹³⁰ se observó una tendencia hacia más tiempo libre de arritmia con el consumo de suplementos de AGP n-3. Sin embargo, otros autores concluyen que el consumo de AGP n-3 no reduce el riesgo de taquicardia ventricular ni de fibrilación ventricular¹³¹. Lo cual denota que existen diversos puntos de vista respecto al posible efecto antiarritmogénico de los AGP n-3. No obstante, son más los estudios que apuntan que la antiarritmogénesis el principal mecanismo cardioprotector de estos nutrientes.

Efectos hipotensores de las estatinas vs AGP n-3

Es evidente que existe una interrelación metabólica, epidemiológica y clínica entre la hipertensión arterial y la dislipidemia^{132,133}. Esta asociación aumenta el RCV respecto a la existencia de un solo factor de riesgo¹³⁴. Algunos estudios proponen que la inflamación crónica de bajo grado también puede estar implicada en el desarrollo de la hipertensión, ya sea como efecto primario o secundario¹³⁵. La PCR está incrementada en pacientes con hipertensión, incluso en individuos prehipertensos se han registrado niveles elevados de hsPCR¹³⁶.

En ratas normocolesterolémicas, espontáneamente hipertensas se encontró que al ser tratadas con 50 mg/kg/día de atorvastatina (dosis que equivale a una dosis normal en hombre), la presión arterial sistólica (PAS) se redujo significativamente, efecto que fue acompañado por mejora en la disfunción endotelial y reducción de la AT II¹³⁷. En seres humanos los datos son muy controvertidos; sin embargo, existen diversos estudios que sugieren que las estatinas también tienen efectos sobre la presión arterial. En un estudio transversal de la National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 realizado en 2.584 pacientes hiper-

tenso, sin ECV conocida, con una dieta baja en sal, con terapia antihipertensiva y no fumadores, se encontró que las personas que recibían terapia con estatinas tenían una presión arterial inferior a 140/90 mmHg respecto al grupo que no recibía medicación con estatinas (52% vs 38%)⁵⁶. No obstante, en estudios realizados en hipercolesterolémicos no hipertensos no se relaciona ninguna reducción significativa de la presión sanguínea¹³⁸.

En diversos trabajos en pacientes hipercolesterolémicos, hipertensos, controlados con inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o beta-bloqueantes, la adición de estatinas no produjo una reducción adicional significativa de los niveles de presión arterial¹³⁹⁻¹⁴². Sin embargo, existen también trabajos que hablan a favor de este posible efecto. Así, en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes hipertensos no tratados, con hipercolesterolemia, la pravastatina redujo significativamente la presión arterial, independientemente de la edad y el sexo, y además este efecto no estuvo relacionado con los niveles de cLDL ni de cHDL plasmáticos¹⁴³. Otro estudio¹⁴⁴ comparó la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos hipercolesterolémicos, que recibían tratamiento con inhibidores de la ECA (enalapril o captopril), y un grupo al que además le fue añadida una estatina (lovastatina o pravastatina). Se produjo una mayor reducción de la presión arterial en aquellos cuya terapia incluyó una estatina, con la consecuente disminución de los niveles de colesterol¹⁴⁴. Por otra parte, un estudio en pacientes con hipertensión sistólica aislada y niveles normales de colesterol plasmático, no tratados con ningún tipo de antihipertensivo, el tratamiento con una dosis alta de atorvastatina (80 mg/día) o placebo, la PAS se redujo de manera significativa respecto al grupo placebo¹⁴⁵.

A pesar de todos los datos aquí comentados, resulta difícil aseverar que las estatinas puedan actuar como coadyuvantes antihipertensivos, ya que hasta la fecha son pocos los estudios que de manera específica analizan este posible efecto en pacientes hipertensos con o sin colesterolemia asociada. Además en otros estudios se observa que las estatinas a dosis regulares o bajas no reducen la presión arterial a corto plazo¹³⁸. Por tanto, es evidente que se necesitan estudios más concluyentes, bien diseñados y organizados para poder determinar más claramente este posible efecto pleiotrópico de las estatinas.

Aunque existen trabajos que indican reducciones eficaces de la PAS o PAD¹⁴⁶ muchos de ellos señalan que los AGP n-3 parecen tener un leve efecto hipotensor dosis-dependiente relacionado incluso con el grado de hipertensión. Un meta-análisis de estudios realizados en pacientes hipertensos que tomaban 5-6 g/día de AGP n-3 encontró una reducción significativa de la PAS/PAD (-3,4/-2,0 mmHg). Otros autores encontraron que pacientes hipertensos no tratados redujeron su presión arterial -5,5/-3,5 mmHg recibiendo más de

3 g/día. Como dato curioso se encuentra que el DHA parece ser más eficaz que EPA en la reducción de la presión sanguínea. No obstante, dado que para lograr reducir la presión arterial se necesitan dosis relativamente altas de AGP n-3 y que existen medicamentos más específicos y eficaces, actualmente estos nutrientes no son muy utilizados para tales fines¹⁴⁷.

Más recientemente, para establecer el efecto de los AGP n-3 de la dieta sobre la hipertensión arterial, se realizó un estudio¹⁴⁸ en ratas macho TGR (mRen-2). Veintisiete de ellas fueron alimentadas desde su nacimiento con una dieta suficiente o carente en este nutriente. La mitad de cada grupo de animales fue tratada con el inhibidor de la ECA (perindopril) desde el nacimiento. Las ratas Ren-2 alimentadas con la dieta deficiente de AGP n-3 desarrollaron significativamente más hipertensión al compararlas con las ratas controles alimentadas con suficiente aporte de AGP n-3. El fármaco perindopril redujo la tensión arterial en ambos grupos. Estos investigadores concluyeron que suponiendo que la tensión arterial elevada de las ratas Ren-2 sea mediada por la AT II, los datos encontrados sugieren la posibilidad de que la suplementación con AGP n-3 podría reducir la hipertensión vía sistema renina-angiotensina¹⁴⁸.

Un estudio epidemiológico, cruzado, realizado en hombres y mujeres de Japón, China, Reino Unido, y EEUU con edades comprendidas entre 40 y 59 años (Estudio Internacional de Macro y Micronutrientes y Tensión Arterial) llegó a la conclusión que el consumo de alimentos con AGP n-3 está inversamente relacionado con los niveles de tensión arterial. Los efectos de los AGP n-3 fueron menores en los normotensos. Estos datos sugieren que la ingesta de alimentos con AGP n-3 podría contribuir en la prevención y el control de niveles altos de tensión arterial³⁷.

Terapia combinada de estatinas y AGP n-3 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

En la tabla IV se resume información de los estudios más relevantes donde se ha observado la interacción estatinas-AGP n-3. Uno de los estudios más emblemáticos que combina el tratamiento farmacológico de estatinas con nutrientes como los AGP n-3 y evalúa sus efectos sobre el riesgo cardiovascular es el JELIS^{52,149}. Éste fue llevado a cabo durante 4,6 años, en 18,645 pacientes (hombres: 40-75 años y mujeres: posmenopáusicas hasta 75 años), hipercolesterolémicos, con niveles séricos de triglicéridos ≥ 250 mg/dL. Los voluntarios fueron registrados y asignados al azar a la terapia combinada EPA y estatina (grupo EPA) o estatina sola (grupo control). Se incluyó un estrato de población que no presentaba historia ECV (n = 14.981) y otro grupo (n = 3.664) con historia de ECV. Después de los casi cinco años de tratamiento, ambos grupos estudiados presentaron una reducción del 26% de los

Tabla IV
Terapia combinada de estatinas y AGP n-3 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Estudio	Número de pacientes	Duración	Estatina	AGP n-3I	Efecto
Jelis ⁵²	3.664 ¹ 14.981 ²	4,6 años	Pravastatina 10 mg/día o Simvastatina 5 mg/día	EPA 1,800 mg/día	↓ de la muerte cardíaca súbita, fatal o no fatal ; ↓ angina inestable; ↓ revascularización
Nordøy et al ¹⁵¹	41 Dislipemia Combinada	5 semanas	Simvastatina 20 mg/día	3,36 g/día	Reducción de niveles en ayunas de la forma libre del inhibidor de la vía del factor tisular ↓ concentración de factor VII activado en la hiperlipidemia postprandial ↓ trombosis potencial pacientes con hiperlipemia combinada
Nordøy et al ¹⁵³	42 Dislipemia Combinada	5 semanas	Atorvastatina 10 mg/día	2 g/día	Efecto antitrombótico: ↓ Factor VIIa de coagulación ³ ↓ Antígeno factor VII
Chan et al ¹⁵⁴	48 Obesos	6 semanas	Atorvastatina 40 mg/día	4 g/día	↓ PCR: ↓ 31% (Atorvastatina); 0,9% (Omega 3); ↓ 48% (Terapia Combinada) Cambios en IL-6: ↓ 17% (Atorvastatina); ↑ 6% (Omega 3); ↓ 26% (Terapia Combinada)
Hong et al ¹⁵⁵	40 Dislipemia Combinada	2 meses	Simvastatina 10-20 mg/día	3 g/día	PCR ↓ 38,5%

¹con historia de ECV; ²sin historia de ECV; ³en ayunas y/o postprandial.

niveles de cLDL sérico; los niveles de cHDL mostraron un aumento del 5% en el grupo EPA frente a un 3% en el grupo que recibía una estatina aislada. La incidencia de muerte súbita, infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, angina inestable y revascularización por cualquier técnica fue menor en el grupo EPA que en el grupo control, siendo aun más significativa en el grupo de prevención secundaria. Este estudio demostró que asociar EPA a una estatina (10 mg/día pravastatina o 5 mg/día de simvastatina) proporciona un beneficio adicional en la prevención de eventos coronarios mayores y por lo tanto un efecto protector en términos de mortalidad y morbilidad por ECV, y esta protección es independiente de los efectos sobre el perfil lipoproteico.

El efecto de la terapia combinada de estatinas con AGP n-3 sobre el perfil lipídico de pacientes con dislipemia mixta es ampliamente aceptado. Existen evidencias que indican que esta combinación acrecienta el beneficio terapéutico de las estatinas^{1,30}. Recientemente un grupo de investigadores, al utilizar una terapia combinada de cápsulas de omega-3 más simvastatina (20 mg) en comparación con placebo más simvastatina (20 mg) demostraron efectos beneficiosos tales como disminución del cVLDL (-42% vs -22%), triglicéridos (-44% vs -29%) y colesterol total (-31% vs -26%), respectivamente¹⁵⁰.

En un estudio de Atención Farmacéutica en pacientes con tratamiento crónico de estatinas, se observaron efectos mucho más potentes sobre los niveles de colesterol y cLDL en los pacientes que tenían consumo pre-

ferente de pescado que en aquellos con consumo preferente de carne⁵⁷. Pero al indagar más profundamente sobre el tema, encontramos que la terapia combinada estatinas y AGP n-3 da lugar a una interacción farmacodinámica que no solo mejora el perfil lipídico sino que además induce mayor cardioprotección a través de efectos pleiotrópicos¹.

Diversos estudios han determinado que la activación del factor VII de la coagulación por el FT puede representar un evento crítico en la ruptura de placa en los síndromes coronarios agudos. Los pacientes con hiperlipemia combinada presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y su tendencia a la trombosis puede acelerarse durante la hiperlipemia postprandial. Nordoy y cols.¹⁵¹ realizaron un estudio doble ciego en paralelo, en 41 pacientes con hiperlipemia combinada con valores de triglicéridos plasmáticos entre 2,0 y 15,0 mmol/L y colesterol total sérico > 5,3 mmol/L. Al final de un plazo de 3 meses de dieta controlada, en el período objeto de estudio fueron tratados con simvastatina a 20 mg/día durante al menos 10 semanas, los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos que recibieron simvastatina + 3,36 g/día de AGP n-3 o placebo (aceite de maíz) por un período adicional de 5 semanas. Se evaluaron en los pacientes en ayunas y estado postprandial antes y después del tratamiento combinado, variables hemostáticas asociadas a tendencia de aumento de episodios trombóticos. La suplementación con AGP n-3 redujo la forma libre del inhibidor de la vía del Factor tisular (*factor tisular pathway*

inhibitor antigen o TFPIag) en ayunas, y redujo la concentración del factor VII activo que aparecen durante hiperlipemia postprandial, lo que representó un efecto beneficioso potencial sobre el perfil hemostático de riesgo en este grupo de pacientes, todo esto, independientemente de sus efectos sobre el perfil lipídico^{151,152}.

Más tarde, este mismo grupo de investigadores realizó otro estudio en paralelo, doble ciego y controlado con placebo en 42 pacientes con hiperlipemia combinada (colesterol total 5,3 mmol/L [205 mg/dL] y triglicéridos 2,0 a 15,0 mmol/L [175 a 1.330 mg/dL]). Durante 10 semanas los pacientes recibieron 10 mg/día de atorvastatina; sin embargo, durante las últimas 5 semanas los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, el primero recibió 1,68 g/día de AGP n-3 y el segundo aceite de maíz como placebo. Los niveles en ayunas de antígeno FVII (FVII-Ag) y la actividad coagulante FVII (FVII:C) aparecieron elevados en comparación con los hombres sanos. Además, estos niveles aumentaron durante la hiperlipemia postprandial. La adición de AGP n-3 al tratamiento con atorvastatina proporciona reducciones tanto en ayunas como en las concentraciones postprandiales de la forma activa del factor de coagulación VII, postprandiales de la actividad factor VII:C, y en las concentraciones postprandiales del factor VII antígeno. Todos estos datos llevaron a la conclusión de que en este tipo de pacientes, la activación de la coagulación puede ser considerablemente reducida por el uso combinado de estatinas y AGP n-3^{152,153}.

Respecto a los marcadores de inflamación también es importante incluir en esta revisión un estudio realizado en 48 individuos obesos (IMC 33,6 kg/m²) con dislipidemia combinada (colesterol total 5,18 mmol/L [200 mg/dL] y triglicéridos 1,19 mmol/L [105 mg/dL]). Los autores¹⁵⁴ compararon las concentraciones en plasma de PCR, IL-6 y factor necrótico tisular alfa (TNF α) de estos individuos con las de sujetos normolipémicos, no obesos. Los niveles de PCR e IL-6 se encontraban elevados respecto al grupo control; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de TNF α no eran significativamente distintas a las del grupo control. En este estudio los individuos fueron distribuidos de forma aleatoria y recibieron monoterapia de atorvastatina (40 mg/día), o 4 mg/día de AGP n-3 y la combinación o placebo durante seis semanas. Los niveles de PCR se redujeron un 31% con la monoterapia con atorvastatina, 0,9% con AGP n-3 y 48% con la combinación. Los cambios en la IL-6 en los respectivos grupos de tratamiento fueron 17%, 6%, y 26%. La terapia con atorvastatina tuvo un efecto estadísticamente significativo al reducir las concentraciones de PCR y la IL-6, pero la monoterapia con aceite de pescado no. Para el TNF α la concentración no estuvo afectada significativamente por atorvastatina o aceite de pescado. Por lo tanto, la terapia con atorvastatina o de ésta combinada con aceite de pescado revierten la inflamación crónica propia de la obesidad visceral, sin embargo, este efecto no lo logran los AGP n-3 por si solos¹⁵⁴.

Otro estudio¹⁵⁵, al evaluar el efecto de la terapia combinada de simvastatina con AGP n-3 sobre la PCR, examinó a 40 pacientes con dislipidemia combinada. Después de ser tratados con 10 mg a 20 mg/día de simvastatina durante 6 a 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados para recibir, además, 3 g/día de AGP n-3 o placebo durante 2 meses. En el grupo que recibió terapia de combinación, los niveles de PCR se redujeron significativamente en un 38,5%, y la reducción de la PCR se relacionó significativamente con la reducción de los niveles de triglicéridos.

Conclusiones

Hasta la fecha, las estatinas han demostrado su efectividad en la reducción de los lípidos plasmáticos. Son seguras, efectivas y existe una amplia evidencia de los efectos beneficiosos en la reducción del riesgo cardiovascular y sus efectos sobre marcadores no lipídicos o pleiotrópicos. Este hecho es importante, ya que justifica su posible utilización para frenar el proceso aterosclerótico, independientes de sus concentraciones sanguíneas de colesterol. Además, el campo de la investigación no cesa en la búsqueda del esclarecimiento de otros efectos beneficiosos tales como antiarrítmico, antihipertensivo y sobre la SI, que de ser científicamente corroborados en un mayor número de pacientes serían de gran utilidad en la lucha contra el SM.

Por otra parte, las propiedades cardioprotectoras de los AGP n-3 se deben posiblemente a una combinación de efectos hipotrigliceridemiante y antiarrítmico, pero también sobre la función endotelial y por sus propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, a través de mecanismos que no afectan prácticamente a las concentraciones de colesterol. Es interesante mencionar que los efectos pleiotrópicos de los AGP n-3, podrían incluir también como en el caso de las estatinas el efecto antihipertensivo, la mejora de la SI y un efecto antiobesidad.

El paralelismo entre la mayoría de los efectos biológicos de los AGP n-3 y los efectos pleiotrópicos de las estatinas permite conjeturar que la asociación de ambos tratamientos potenciaría los efectos cardioprotectores independientes de su acción hipolipemiante. Sólo unos pocos estudios muestran que esta terapia combinada posee efecto antitrombótico que se consigue al disminuir el factor VII de la coagulación y efecto antiinflamatorio al disminuir la concentración de PCR y IL-6. Se precisan más estudios que demuestren este beneficio clínico y que determinen el efecto aditivo potencial o sinérgico de la combinación de ambos en la prevención de factores de riesgo cardiovascular y justifiquen su uso en la práctica clínica.

Especial interés tiene profundizar en el posible papel modulador de otros componentes de la dieta (p.e. matriz proteica, biofenoles) sobre la interacción AGP n-3 - estatinas y en la modulación de los efectos pleiotrópicos de estos fármacos.

A su vez la conveniencia del consumo de pescado graso o de AGP n-3 en individuos rápidamente metabolizadores de estatinas¹⁵⁶ será un requisito necesario para encontrar la terapia más correcta. La farmacogenómica y la nutrigenómica deben encontrar un camino paralelo para incrementar la eficacia de los tratamientos protectores en la enfermedad cardiovascular.

Por último debido a la importancia de la interacción genética-dieta¹⁵⁷ urgen estudios que expliquen las diferencias interindividuales observadas en los efectos pleiotrópicos de los AGP n-3, las estatinas y su combinación, muy posiblemente relacionadas con la existencia de polimorfismos de genes candidatos.

Agradecimientos

Este trabajo se subvenciona parcialmente gracias al Proyecto AGL-2008 04892-C03-02. Nuestro agradecimiento al Curso de Doctorado Nutrición y Enfermedades Cardiovasculares de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Referencias

1. Vaquero MP, Jiménez-Redondo S, Prats Olivan P, Higuera FJ, Bastida S y Sánchez-Muniz FJ. Major diet-drug interactions affecting the kinetics characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010; 25: 193-206.
2. Flórez J, Freijanes J. Fármacos hipolipoproteínicos. Control de la obesidad. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A, eds. *Farmacología Humana*, Masson pp 1073-92. Barcelona, 2008.
3. Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs* 2001; 61: 1917-1926.
4. Banach M, Mikhailidis DP, Kjeldsen SE, Rysz J. Time for new indications for statins? *Med Sci Monit* 2009; 15: 1-5.
5. Karlezi A, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las dislipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2007; 6: 24-35.
6. Aguiar-Souto P, Cabanas-Grandío P, González-Juanatey JR. La enfermedad polivascular aterotrombótica: un enemigo común y distintos frentes. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9: 4-10.
7. Fernández de Bobadilla J, Moreno C, Fernández R, Martínez A, Sánchez-Maestre C, Ezpeleta-Echevarri D. Efecto del tratamiento intensivo con atorvastatina frente a dosis estándar de estatinas en el riesgo de ictus de pacientes con enfermedad coronaria previa. Metaanálisis de cinco ensayos aleatorizados con 25.709 pacientes *Rev Neurol* 2009; 48: 561-5.
8. Rawlings R, Nohria A, Liu P, Donnelly J, Creager M, Ganz P et al. Comparison of effects of Rosuvastatin (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) on Rho kinase activity in Caucasian men with a previous atherosclerotic event. *Am J Cardiol* 2009; 103: 437-41.
9. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y et al. on behalf of the MUSASHI-AMI Investigators. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007; 71: 1348-53.
10. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk. A preliminary study. *Nutr Hosp* 2009; 24: 333-9.
11. Sánchez-Muniz FJ, Nus M. Importancia de la interacción dieta-genética en la prevención cardiovascular. En: Vaquero P (coordinador). Instituto Tomás Pascual Sanz y CSIC. EDIMSA Genética, Nutrición y Enfermedad. Madrid: Editores Médicos, S.A., 2008; pp. 125-44.
12. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
13. Stockins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 198-201.
14. Hadi HA, Mahmeed WA, Suwaidi JA, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 533-51.
15. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1359-62.
16. Baker W, Talati R, White C, Coleman C. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98-107.
17. King DE, Mainous AG 3rd, Egab BM, Player M, Geesey ME. Use of statins and blood pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 937-41.
18. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
19. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO- Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO- Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
20. Ruiz A. Aterosclerosis, inflamación e intervenciones, prevención, estabilización y regresión de placa. *Rev Peruana Cardiol* 2007; 33: 87-95.
21. Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 125-9.
22. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ, et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp* 2005; 20: 63-9.
23. London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of dietary supplements omega-3 fatty acids and their role in cardiac arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: 320-35.
24. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res* 2008; 57: 451-5.
25. Colussi G, Catena C, Baroselli S, Nadalini E, Lapenna R, Chiuch A, et al. Omega-3 fatty acids: from biochemistry to their clinical use in the prevention of cardiovascular disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007; 2: 13-21.
26. GISSI-Prevenzione. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
27. Martínez-González J, Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 20-30.
28. Mataix-Verdú J, Vidal Carou MC. Alimentos ricos en lípidos. En: Mataix-Verdú J. *Nutrición y Alimentación Humana*. Ergon, pp. 407-29. Madrid, 2009.
29. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in North Western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
30. Rideout TC, Harding SV, Mariangeli CP, Jones PJ. Combination drug-diet therapies for dyslipidemia. *Transl Res* 2010; 155: 220-7.
31. Santa Olalla M de, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. N-3 fatty acids and insulin resistance. *Nutr Hosp* 2009; 24: 113-27.

32. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ. Hypercholesterolemic effect of dietary cholesterol in diets enriched in polyunsaturated and saturated fat. Dietary cholesterol, fat saturation, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 168-75.
33. García-Ríos A, Meneses ME, Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F. Omega-3 and cardiovascular disease: beyond the risk factors. *Nutr Clin Diet Hosp* 2009; 29: 4-16.
34. Mori, TA. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand). 2010; 56: 83-92.
35. Denicola A, Batthyany C, Lissi E, Freeman, BA, Rubbo H, Radi R. Diffusion of nitric oxide into low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2002; 277: 932-6.
36. Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR et al. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure. *Hypertension* 2007; 50: 313-9.
37. Beermann C, Jelinek J, Reinecker T, Hauenschild A, Boehm G, Klör HU. Short term effects of dietary medium-chain fatty acids and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the fat metabolism of healthy volunteers. *Lipids Health Dis* 2003; 17 (2): 10.
38. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303: 250-7.
39. Sánchez Vallejo G. ¿Qué son los ácidos grasos omega-3? Guías Colombianas de Cardiología ¿Qué debe saber un médico sobre los ácidos grasos omega-3? Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Asociación Colombiana de Medicina Interna Federación Diabetológica Colombiana. *Rev Colomb Cardiol* 2009; 16 (supl. 1): 5-6.
40. Nus M, Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ. Frutos secos y riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Una perspectiva española. *Arch Latinoamer Nutr* 2004; 54: 137-48.
41. Valenzuela A, Nieto MS. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1203-11.
42. Farmer JA. Nicotinic acid: a new look at an old drug. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 87-92.
43. Collins N, Tighe AP, Brunton SA, Kris-Etherton PM. Differences between dietary supplement and prescription drug omega-3 fatty acid formulations: a legislative and regulatory perspective. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 659-66.
44. FAO/WHO. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva, World Health Organization. 1998; (WHO Technical Report Series, No. 880).
45. FAO/WHO. Interim summary of conclusions and dietary recommendations on total fat and fatty acids. From the joint FAO/WHO Expert Consultation on fat and fatty acids in human nutrition. November 10-14, 2008, WHO HQ, Geneva.
46. Ros E. Guía para una alimentación cardiosaludable. Aporte de grasa. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable. pp. 413-421, 2001.
47. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Ácidos grasos omega-3 y protección cardiovascular. Consideraciones sobre su consumo y recomendaciones para la población española. *Rev Nutr Práctica* 1997; 1: 123-38.
48. Jan L Breslow. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (suppl.): 1477S-82S.
49. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guía para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP III). *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 254-65.
50. Nus M, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Dietoterapia en la prevención de enfermedades cardiovasculares. En: Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Dietética. Módulo 5, Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense y COINSA (editores). Título Propio de la Universidad Complutense de Madrid, 2007.
51. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
52. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135-40.
53. Díaz E, Galgani J. Aspectos metabólicos y dietarios involucrados en la etiología de la obesidad en mujeres chilenas. *Rev Med Chil* 1999; 127: 1126-35.
54. Román C, Almendro M, Valenzuela LF, Recio A, Cruz JM, López V. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol* 2003; 3 (suppl. C): 14-24.
55. Dernelis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 1050: 1064.
56. King DE, Mainous AG, Egan BM, Player M, Geesey ME. Use of statins and blood pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 937-41.
57. Higuera López FJ. Atención Farmacéutica en pacientes con consumo preferente de carne o pescado y en tratamiento de pravastatina y simvastatina. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2010.
58. Connor W, Lin D, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J Lipid Res* 1996; 37: 290-8.
59. Sáyo-Ayerdi, SG, Vaquero P, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz, FJ. Utilidad y controversia del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 265-76.
60. Raclott T, Groscolas R. Differential mobilization of white adipose tissue fatty acids according to chain length, unsaturation, and positional isomerism. *J Lipid Res* 1993; 34: 1515-26.
61. Lin D, Conner W. Are the n-3 fatty acids from dietary fish oil deposited in the TAG stores of adipose tissue? *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 535-9.
62. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrición y lípidos. Biodisponibilidad de ácidos grasos. *Rev Nutr Práctica* 2000; 4: 48-64.
63. Mataix J, Gil A. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. En: Mataix J, Gil A. Libro Blanco de los Omega-3. Instituto Omega-3. Fundación Puleva: Granada, 2002.
64. Ruzickova J, Rossmeisl M, Przak T, Flachs P, Sponarova J, Veccka M et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids* 2004; 39: 1177-86.
65. Domínguez Franco AJ, Pérez Caravante M, Jiménez Navarro MF, Galván E. Prevención y tratamiento del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2006; (suppl. 6): 36G-45G.
66. Serra Lluch M, Iglesias Arteaga EA. Influencia de los niveles de colesterol sobre el metabolismo de la arginina y el estrés oxidativo. Efectos del tratamiento con estatinas. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 2008.
67. Mennickent S, Bravo M, Calvo C, Avello M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Med Chile* 2008; 136: 775-82.
68. Huacuja Álvarez F, Gómez Duque M, Ortiz Vargas JC, Soberanes Velázquez B, Arévalo Moreno V, Morales Villegas E et al. Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocrinol Nutr* 2006; 14: 73-88.
69. Ramos-Esquivel A, León-Céspedes C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Acta Med Costarricense* 2007; 49: 182-9.
70. Echeverri D, Buitrago L, Montes FR. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. Características farmacológicas útiles en la prevención, tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. *Rev Col Cardiol* 2005; 12: 103-12.
71. Unoki H, Fan J, Watanabe T. Low-density lipoproteins modulate endothelial cells to secrete endothelin-1 in a polarized pattern: a study using a culture model system simulating arterial intima. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 89-99.
72. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxing factors by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
73. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C et al. Effects of the 3-

- hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
74. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
 75. Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122A-5A.
 76. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-31.
 77. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 617-21.
 78. Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM, Rodríguez-Bailón I, Robledo J, Cabrera F, et al. Influencia del tratamiento temprano con estatinas en la función endotelial tras el infarto de miocardio en pacientes con valores normales de colesterol. Estudio VAATOPE (VALUE of ATOrvastatin in Postinfarction Endothelium). *Med Clin (Barc.)* 2006; 126: 325-8.
 79. Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DP. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J* 2002; 23: 216-22.
 80. Torzewski J, Bowyer DE, Waltenberger J, Fitzsimmons C. Processes in atherogenesis: complement activation. *Atherosclerosis* 1997; 132: 131-8.
 81. Alcaño H, Castro P, Greig D, Verdejo H, Chiong M, García L et al. El tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico? *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 139-49.
 82. Chen MF, Hsu HC, Lee YT. Short-term treatment with low-dose pravastatin attenuates oxidative susceptibility of low density lipoprotein in hypercholesterolemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 787-93.
 83. Sumura K, Yasuhara K, Suzuki T. Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, an oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 697-703.
 84. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997; 80: 810-8.
 85. Liu B, Sidiropoulos A, Zhao B, Dierichs R. Oxidized LDL damages endothelial cell monolayer and promotes thrombocyte adhesion. *Am J Hematol* 1998; 57: 341-3.
 86. Canales A, Sánchez-Muniz FJ. Paraoxonasa, ¿algo más que una enzima? *Med Clin (Barc.)* 2003; 121: 537-48.
 87. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-42.
 88. Massaro M, Habib A, Lubrano L, Del Turco S, Lazzarini G, Bourcier T et al. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKC inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15184-9.
 89. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgana SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192: 1197-204.
 90. Canales A, Benedí J, Nus M, Librelotto J, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz, FJ. Effect of walnut-enriched restructured meat in the antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factors. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 225-32.
 91. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: S419-20.
 92. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 1-10.
 93. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic S, Fukumoto Y, Furukawa Y et al. An HMGCoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-83.
 94. Hernández Madrid A. Proteína C reactiva y fibrilación auricular. Un viejo marcador en busca de un nuevo sitio. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-8.
 95. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 916-23.
 96. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512-5.
 97. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statins therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CPR Evaluation (PRINCE) a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
 98. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
 99. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
 100. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-5.
 101. Van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-6.
 102. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 1030-9.
 103. Bellido C, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1487-91.
 104. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 485-91.
 105. Schaefer MB, Wenzel A, Fischer T, Braun-Dullaes RC, Renner F, Dietrich H et al. Fatty acids differentially influence phosphatidylinositol 3-kinase signal transduction in endothelial cells: impact on adhesion and apoptosis. *Atherosclerosis* 2008; 197: 630-7.
 106. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl. 1): 1-6.
 107. Espinosa R. Modificaciones de los lípidos séricos, el fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos por acción del ciprofibrato, en pacientes hiperlipidémicos con y sin Enfermedad Arterial Coronaria. *Invest Clin* 2006; 47: 35-48.
 108. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287-94.
 109. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statin on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2340-6.

110. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1643-50.
111. Mataix-Verdú J, Ramírez Hernández JA, Solá Alberich R. Enfermedades del sistema circulatorio. En: Mataix-Verdú J. Nutrición y Alimentación Humana. Ergon pp. 1469-1517, Madrid, 2009.
112. López Farré A, Macaya C. Efectos antitrombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (suppl. D): 31-7.
113. Swann PG, Venton DL, Le Breton GC. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxaneA2/prostaglandin H2 receptor in human platelets. *FEBS Lett* 1989; 30 (243): 244-6.
114. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluit C et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1734-40.
115. Canales A, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Benedi J. Platelet aggregation, eicosanoid production and thrombogenic ratio in individuals at high cardiovascular risk consuming meat enriched in walnut paste. A crossover, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102: 134-41.
116. Mataix-Verdú J, Sorriquer Escofet F. Diabetes Mellitus. En: Mataix-Verdú J. Nutrición y Alimentación Humana: Ergon, pp. 1555-83, Madrid 2009.
117. Martín PM, Lecumberri E, Pascual y Alfonso L. Nutrición y síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Publica* 2007; 81: 489-505.
118. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, De Medina FS, Tebar FJ et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area. Relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 585-91.
119. Nugent C, Prins JB, Whitehead JP, Wentworth JM, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Arachidonic acid stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by increasing GLUT1 and GLUT4 levels at the plasma membrane. Evidence for involvement of lipoxygenasemetabolites and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2001; 276: 9149-57.
120. Browning LM, Krebs JK, Moore CS, Mishra JD, O'Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 70-80.
121. Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-40.
122. Schraer CD, Mayer AM, Vogt AM, Naylor J, Brown TL, Hastie J et al. The Alaska Native diabetes program. *Int J Circumpolar Health* 2001; 60: 487-94.
123. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-92.
124. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
125. Villegas FA. Prevención primaria en fibrilación auricular. Guías de diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Col Cardiol* 2007; 14: 160-4.
126. Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, Vanberg P, Semb AG, Holt E et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 780-2.
127. Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C et al. Simvastatin reduces platelet endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2008; 197: 588-95.
128. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, Marciniak A., Tsiouris A, Valencia O et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1515-20.
129. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetman PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
130. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF et al.; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial *JAMA* 2006; 295: 2613-9.
131. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
132. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
133. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
134. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
135. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1623-35.
136. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
137. Delbosc S, Cristol JP, Descomps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 142-7.
138. Feldstein CA. Statins in hypertension: Are they a new class of antihypertensive agents? *Am J Ther* 2010; 17: 255-62.
139. O'Callaghan CJ, Krum H, Conway EL, Lam W, Skiba MA, Howea LG, et al. Short term effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolaemic hypertensive patients. *Blood Press* 1994; 3: 404-6.
140. Foss OP, Graff-Iversen S, Istad H, Soyland E, Tjeldflaat L, Graving B. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients in general practice. The effect of captopril, atenolol and pravastatin combined with life style intervention. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17: 122-7.
141. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 103-9.
142. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-Jin, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-92.
143. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parglia PP et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281-6.
144. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1497-9.
145. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020-5.
146. Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, Bove M, Gaddi AV, Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 137-44.

147. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
148. Jayasooriya AP, Begg DP, Chen N, Mathai ML, Sinclair AJ, Wilkinson-Berka J et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces hypertension in TGR(mRen-2)27 rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78: 67-72.
149. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, Estados Unidos, 13-16 noviembre 2005). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 143-53.
150. Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 429-33.
151. Nordøy A, Bønaa KH, Sandset PM, Hansen J, Nilsen H. Effect of ω -3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 259-65.
152. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 34i-8i.
153. Nordøy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 690-7.
154. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48: 877-83.
155. Hong H, Xu ZM, Pang BS, Cui L, Wei Y, Guo WJ, et al. Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 145-9.
156. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21.
157. Dolores Corella. Diet-gene interactions between dietary fat intake and common polymorphisms in determining lipid metabolism. *Grasas y Aceites* 2009; 60: 22-7.
158. British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids, the thrombogenesis and fibrinolysis. En: The British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids: nutritional and physiological significance. The report of the British Nutrition Foundation's Task Force. London: Chapman & Hall, 1992; pp. 92-113.

Revisión

Taurine and glucose metabolism: a review

C. De la Puerta¹, F. J. Arrieta¹, J. A. Balsa¹, J. I. Botella-Carretero¹, I. Zamarrón¹ and C. Vázquez^{1,2}

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Jefe de Servicio. España.

Abstract

Introduction: Taurine has proved to be involved in a wide range of biological processes and to provide several different important health benefits. Its effects have been revealed to be exerted mainly through its antioxidant and anti-inflammatory effects, among other mechanisms.

Objectives and methods: The present review is aimed to provide a solid body of evidence regarding the beneficial effects of taurine in the context of diabetes and its complications, with an special focus on the cardiovascular health impairments so frequently associated to this disease, so that data from this updated systematic review of the literature, may constitute a base to back up future clinical and epidemiological studies, on the possibilities of taurine supplementation as a useful tool for both prevention and treatment of diabetes complications.

Conclusions: We consider results from the different experimental, in vitro studies as well as some clinical ones reviewed, to provide sufficient evidence as to constitute a solid base to back up future clinical and epidemiological studies on the usefulness of taurine supplementation both in the prevention and treatment of diabetes and its complications.

(Nutr Hosp. 2010;25:910-919)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4815

Key words: Taurine. Diabetes. Diabetes complications. Cardiovascular health. Oxidative damage. Anti-inflammation.

TAURINA Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA: UNA REVISIÓN

Resumen

Introducción: El aminoácido taurina ha demostrado estar involucrado en una amplia gama de procesos biológicos, así como proporcionar distintos e importantes beneficios para la salud. Los principales efectos de la taurina que han sido puestos de manifiesto a través de distintos estudios, residen principalmente en su acción antioxidante y en su capacidad antiinflamatoria, entre otros que también señalaremos.

Objetivos y métodos: La presente revisión tiene como objetivo proporcionar una sólida evidencia en relación a estos y otros efectos de la taurina en el contexto de la diabetes y sus complicaciones, con especial énfasis en las alteraciones de la salud cardiovascular, tan frecuentemente asociadas a esta enfermedad, de manera que los datos de esta revisión sistemática de la literatura que hemos realizado, puedan constituir un base con la que respaldar futuros estudios clínicos y epidemiológicos, sobre las posibilidades que tiene la suplementación con taurina de convertirse en herramienta útil, tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

Conclusiones: Consideramos que los resultados de los distintos estudios experimentales, in vitro y algunos clínicos, proporcionan evidencia suficiente como para servir de base científica a futuros estudios clínicos y epidemiológicos sobre la utilidad de la suplementación con taurina en la enfermedad de diabetes y en sus complicaciones.

(Nutr Hosp. 2010;25:910-919)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4815

Palabras clave: Taurina. Diabetes. Complicaciones diabéticas. Salud cardiovascular. Daño oxidativo. Antiinflamación.

Correspondence: Cristina de la Puerta.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100.
Rúa Pedro Gomide, 96, apt. 301, Clélia Bernardes.
Madrid.
E-mail: cpuerta@us.es

Recibido: 25-II-2010.
1ª Revisión: 18-V-2010.
Aceptado: 21-VII-2010.

Introduction

Taurine (2-aminoethylsulphonic acid) is a non-protein aminoacid present in almost all animal tissues and the most abundant free intracellular aminoacid in human cells.¹

In humans, it is considered to be a “semi-essential aminoacid” since it can be synthesized from other sulfonic aminoacids such as methionine and cysteine, in the presence of vitamin B₆,^{2,3} but endogenous production is insufficient, so that it needs to be provided through diet. Animal food products constitute its unique dietetic supply.⁴

Due to its unique chemical structure, Taurine is involved in numerous biological and physiological functions, what gives place to important health benefits. Thus, taurine participates in bile acid formation, it exerts antioxidant and anti-inflammatory actions as well as antiarrhythmic/ionotropic/chronotropic ones,² besides constituting a central nervous system neuro-modulator and being also involved in retinal development and function.

On the other hand, both in children and adults, long-term Parenteral Nutrition (PN) has been associated with hepatobiliary dysfunctions, and since taurine is involved in the formation of bile acid conjugates, it is a likely fact that its deficiency might give place to states of cholestasis that are frequently found associated to prolonged (PN).^{1,3}

Besides, taurine constitutes an essential aminoacid for neonates, provided by breast milk.² Deficiencies of this aminoacid have been associated with various pathologies such as cardiomyopathy and retinal degeneration, among others.²

In the last years, the beneficial roles of taurine on diabetes have been studied. One of the main ways through which taurine plays a beneficial role in diabetes is through its ability to block toxicity caused by oxidative stress.⁵ Diabetes has been associated with a decline in the levels of this important endogenous antioxidant in several tissues, what raises the possibility that this decline might negatively contribute to the severity of the oxidant-mediated damage present in the diabetic context. In this paper, we will review experimental, in vitro and clinical studies on the role of taurine on both type 1 and type 2 diabetes as well as its metabolic effects on glucose metabolism and diabetes complications, focusing on the effects of this aminoacid upon the different cardiovascular alterations associated to this disease.^{2,3}

In this paper we aimed to reveal relevant results from experimental, in vitro and clinical studies on the health beneficial effects of taurine, in the context of both type 1 and type 2 diabetes, in order to provide a solid body of evidence upon which future clinical studies could be based, what might end up supporting the hypothesis that taurine supplementation may constitute a useful tool, both in the prevention as well as in the treatment of diabetes and its frequently associated health complications.

Table I
Biological effects of taurine in the context of diabetes

<i>Biological Effect of Taurine</i>	<i>Mechanism</i>
Antioxidant action	By inhibiting ROS generation at mitochondria
Osmoregulation	By counteracting osmotic imbalance through cellular membrane due to hyperglycaemia
Antiinflammatory effects	By interfering the formation of inflammatory mediators
Glucose Homeostasis	By interfering the insulin signalling pathway acting upon UCP2 protein

Effects of Taurine on Glucose Homeostasis and metabolism

In the context of diabetes, taurine provides different beneficial effects which are exerted mainly through four different mechanisms of action:

1. Antioxidant activities, specially relevant when exerted at cellular mitochondria.
2. Anti-inflammatory effects.
3. Osmoregulatory actions.
4. Effects on glucose homeostasis.

Antioxidant role of taurine

Although when considering the pathologies derived from diabetes, most studies have focused on the adverse effects of hyperglycemia, it is recently arousing an important number of other studies assessing the role of oxidative stress and damage as the possible link between diabetes and diabetic complications.⁵ Taurine has demonstrated to play a relevant preventive and therapeutic role through its already proven antioxidant effects which are mainly exerted at mitochondrial level among other cellular and tissular locations, and which constitute its most relevant beneficial action in the context of diabetes.^{4,5,6} It was Brownlee in 2001 who initially explained that the production of reactive oxygen species (ROS) may be the fact that triggers most of the pathological complications frequently associated to diabetes.⁵ He thus elaborated the “unifying hypothesis of diabetes”, which states that “the generation of superoxide anions in the mitochondria of glucose treated cells, alters key reactions involved in the development of diabetic complications”.^{6,7}

On the other hand, it has been proven that diabetes is also associated with a decrease in the levels of endogenous antioxidants, particularly of taurine, so that oxidative damage may be enhanced by the deficiency of taurine, since it frequently becomes depleted in diabetic states.⁵ Although taurine by itself cannot directly scav-

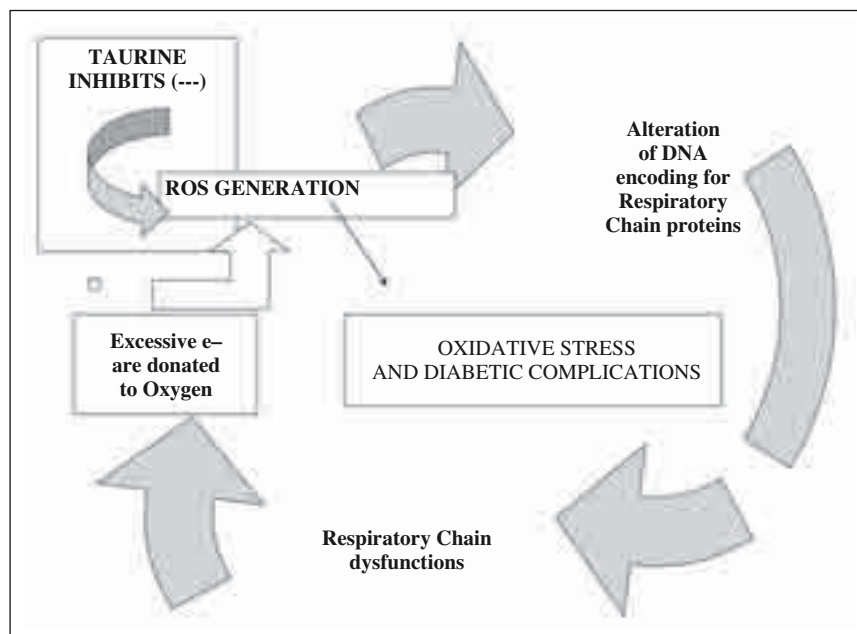


Fig. 1.—ROS generated by oxidative stress caused by hyperglycaemia alters DNA encoding for proteins of respiratory chain, provoking dysfunctions which give place to excessive e^- that are donated to Oxygen, generating more ROS. Taurine antioxidant activity inhibits this ROS generation.

enge classical ROS (Reactive Oxygen Species) such as superoxide anion, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide, this aminoacid has shown to be capable of inhibiting ROS generation.⁵ Since mitochondrial DNA encodes for the proteins that constitute the electron transport chain, depleted levels of taurine give place to defective tRNAs and the subsequent alteration of the translation and expression of these proteins, what at the same time provokes a defective assembly of the respiratory chain complexes, what leads to a reduction in the transport of electrons through the chain and a diversion of these electrons from the respiratory chain to oxygen, resulting in the formation of the superoxide anion.⁷ In addition, in 2001, a study by Suzuki et al. using Mass Spectrometric Analysis revealed the presence of two modified uridines in mitochondrial (mt) tRNAs for leucine and lysine. These uridines possess a sulfonic acid group derived from taurine, so that it was for the first time evidenced that taurine is a constituent of biological macromolecules and not only an abundant free aminoacid in several animal tissues.⁶ One year later, these same authors found these taurine-containing uridines to be lacking, in mutant mitochondrial tRNAs for Leu and Lys from pathogenic cells from patients with mitochondrial encephalomyopathies MELAS and MERRF.⁸

On the other hand, another of the well established antioxidant actions of taurine is the detoxification of hypochlorous acid, a compound produced by neutrophils as a bactericidal agent.⁹ Nevertheless, not all of the antioxidant actions of taurine are linked to this detoxification, since some of them have been found in tissues lacking neutrophils.⁵ There have been revealed other ways through which taurine can act as a powerful antioxidant. In a study by Gurujeyalakshmi et al,

results showed that taurine suppresses nitric oxide formation by reducing bleomycin-mediated upregulation of iNOS (inducible nitric oxide synthase).⁹

Taurine has also demonstrated to exert antioxidant actions by preventing the generation of oxidants. For instance, by disrupting the sequence of events that follow the signalling cascade initiated by toxins what leads to changes in calcium movement, and the subsequent superoxide generation.¹⁰ A study by Wu et al illustrates this: in neurons, prolonged N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor activation by glutamate, gives place to a calcium overload and oxidative stress. In the activation of this receptor, there is an early step consisting in the stimulation of cellular calcium uptake, what gives place to mitochondrial calcium accumulation. This calcium overload damages the mitochondria which in turn generates excessive levels of ROS. According to Wu 2005,¹⁰ taurine disrupts this sequence of events by preventing intracellular calcium overload. According to another study by Merezak et al. (2001), Taurine interferes with the action of oxidants through another mechanism consisting in the alteration of cellular membrane fluidity and with this, the activity of key membrane enzymes.¹¹ Taurine exerts this action by altering phospholipid methyltransferase activity, an enzyme which determines the phosphatidylethanolamine (PE) and phosphatidylcholine (PC) content of the membrane. As a consequence of this, taurine elevates the PE/PC ratio, what gives place to an alteration of cellular membrane fluidity and the improvement of its ability to resist toxic insults.¹²

Taurine also protects cells from oxidative stress in an indirect way, by restoring the levels of naturally occurring antioxidants. Several studies have shown that after exposure to different toxics, taurine treatment par-

tially restores the levels of antioxidant enzymes. Among these, a study by Yildirim et al.¹³ demonstrates this action of taurine upon the thioredoxin reductase activity of aged rats, and another one by Nonaka et al.¹⁴ shows the protective action of taurine upon glutathione peroxidase activity, in vascular smooth muscle cells from homocystein-treated rats.

Antiinflammatory actions of Taurine

As mentioned above, taurine plays its antioxidant role not by directly scavenging ROS but rather by inhibiting the generation of these and/or by interfering with their oxidant actions. Nevertheless, there is an exception for this, since taurine does have the capability of scavenging a particular compound, hypochlorous acid, an oxidant that activates the tyrosine kinase signalling cascade that leads to the formation of inflammatory mediators.⁵ Hypochlorous acid is produced in polymorphonuclear leucocytes and eosinophils and works as a bactericidal agent. But when it is produced in excess, it can cause oxidative stress. Both neutrophils and monocytes contain high levels of taurine that can react with hypochlorous acid to form taurine-chloramine, which results to be less toxic than hypochlorous acid by itself, so the formation of this taurine conjugate diminishes damage caused by oxidative stress.¹⁵ The detoxification of hypochlorous acid used to be considered the only anti-inflammatory action of taurine, but in 2003, subsequent studies by Park et al revealed that taurine-chloramine exerts important anti-inflammatory activities by itself, inhibiting the production of nitric oxide and tumour necrosis factor (TNF- α). This same group had already demonstrated in 1993 that taurine chloramine suppresses the production of IL-6B and IL-8 by polymorphonuclear cells.¹⁵ Later on, Kontny et al showed that taurine interfered with an inflammatory cascade by diminishing NF- κ B production (Nuclear factor kappa-beta), a factor involved in the signalling pathway of pro-inflammatory mediators. In this context it is important to remark that type 1 diabetes is an inflammatory disease, triggered by a neutrophil-mediated destruction of pancreatic β -cells, so that it would be of great importance to further investigate the possibility that taurine might lessen the destruction of these cells.^{16,17}

Taurine role as an osmoregulator

Taurine is an important osmoregulator, participating in cell volume regulation together with other low molecular-weighted compounds.^{1,18} In diabetes, the raised levels of extracellular glucose give place to osmotic stress for cells. In order to counteract the osmotic imbalance across the cellular membrane that occurs in diabetes, either the intracellular production of osmolytes or the transport of external ones is needed. taurine,

betaine, myoinositol, sorbitol and glycerophosphorylcholine (GPC) are the most relevant intracellular osmolytes.¹⁹ But among them, taurine and betaine have to be transported into the cell since they are not synthesized intracellularly, as it occurs with the others. Taurine plays a key role in the so called "polyol-pathway" (formation of intracellular sorbitol),^{5,10} due to the fact that this aminoacid has to be transported into the cell by an active specific transporter (TauT), a protein whose expression is osmotically induced, and which is coupled to sodium and chloride ions. Its activity is also downregulated in retinal epithelial cells by glucose-induced PKC activation.²⁰

A study by El-Sherbeny et al provided evidence that hyperosmolarity regulates TauT activity in retinal pigment epithelial cells (RPE) and that TauT is also present in ganglion and Müller cells and it is regulated by hypertonicity. These results are relevant for further studies on the benefits of taurine supplementation in the therapy of retinopathies associated to diabetes, such as macular degeneration, in which retinal cell volume may fluctuate drastically.²¹ These facts raise the question of whether the depletion of taurine that occurs in diabetes could constitute an explanatory factor of the development of several cellular and vascular dysfunctions associated to this pathology. Nevertheless, this constitutes only a hypothesis, since other low molecular mass compounds found intracellularly might also be involved.¹⁸

Glucose homeostasis: effects of taurine on insulin secretion and action

Several studies have revealed that taurine is involved in glucose homeostasis, but the specific molecular mechanisms are unknown.^{7,22}

Taurine exerts effects in glucose homeostasis through two known mechanisms:

- a) By its effects upon β -cell insulin secretion.
- b) By interfering with the insulin signalling pathway and post receptor events.

a) In an experimental study with mice fed with a diet supplemented with and without taurine for 30 days, Carneiro et al obtained results which indicate that taurine controls glucose homeostasis by two mechanisms: by regulating the expression of genes required for the glucose-stimulated insulin secretion and by enhancing peripheral insulin sensitivity. In this study, islets were isolated from taurine supplemented mice and from control ones, and islet cell gene expression and translocation were examined. Islets from taurine supplemented mice presented: a)-higher insulin content; b)-increased insulin secretion at stimulatory glucose concentrations; c)-slowed cytosolic Ca^{+2} oscillations in response to stimulatory glucose concentration;

d)-increased expression of genes of insulin, sulfonylurea receptor-1, glucokinase, Glut-2, proconvertase and pancreas duodenum homeobox (PDX-1). Besides, mice supplemented with taurine had a significant increased tyrosine phosphorylation of the insulin receptor in skeletal muscle, both at basal and insulin-stimulated states.²³

Other studies also indicate that taurine exerts hypoglycemic effects by enhancing insulin action,²⁴ as well as by facilitating the interaction of insulin with its receptor.²⁵ On the other hand, taurine increases glycogen synthesis, glycolysis and glucose uptake in the liver and heart of adult rats. These effects were shown to be dependent of insulin concentration.²⁶ In addition, taurine has shown to better ameliorate insulin sensitivity in type 2 diabetes when compared to N-acetylcystein in a study with humans.²⁷

Taurine has demonstrated to exert “mutual stimulating actions with insulin”.⁶ Several reports have shown that plasma taurine levels seem to be important for beta-cell function and insulin action. In a study by Riveiro et al, low concentrations of this aminoacid were found in the plasma of pre-diabetic and diabetic mice.²⁸ In this study, animals were supplemented with 2% (w/v) of taurine added to their drinking water for a period of 30 days. After that time, glucose tolerance and insulin sensitivity were assessed, as well as the insulin secretion from isolated islets stimulated by glucose or L-leucine in both groups: control mice and those receiving taurine. Results of this study show an improved glucose tolerance and a higher insulin sensitivity in mice drinking taurine supplemented water than in the control ones. Moreover, their islets secreted more insulin in response to high concentrations of glucose and L-leucine, and leucine oxidation was higher in the islets from mice having taurine than in those from the control ones. Besides, the L-type beta-2 subunit voltage-sensitive Ca^{2+} channel protein, as well as the Ca^{2+} uptake, were significantly higher in the taurine-supplemented mice islets than in the ones from control mice. In addition, islets from mice having taurine, secreted more glucagon than those from control ones at low glucose concentrations. This study thus conclude, that supplementation with taurine improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice, as well as insulin secretion from isolated islets. The latter effect seems to be, at least in part, dependent on a better performance by the islet cells.

On the other hand, a study by Nandhini et al.²⁹ showed that the beneficial actions of Taurine on insulin resistance might work by modifying the post-receptor events of insulin action. In this study, high fructose fed rats were used to elucidate whether taurine could improve insulin action by modulating its signal transduction pathway. Rats were divided into 4 groups: one group of control ones received a designed diet and water ad libitum. A second group received high fructose diet (> 60% of total calories) and water ad libitum. A third group of rats was fed on a fructose diet and 2%

taurine solution also ad libitum. And finally the fourth group received control diet and 2% taurine solution ad libitum. After a period of 30 days, the effects of taurine on the activities of the hepatic enzymes protein tyrosine kinase (PTK) and protein tyrosine phosphatase (PTP) were assayed. Taurine administration improved insulin sensitivity and controlled hyperglycemia and hyperinsulinemia in fructose-fed rats as well as it restored the glucose metabolizing enzyme. Besides, Taurine has also demonstrated to have hypoglycemic effects during experimental insulin-dependent diabetes mellitus, producing a decrease in the concentrations of glucose and fructosamine as well as an increase in the contents of insulin, C-peptide, and glycogen in the liver. In this experiment, studies on the dynamics of structural changes in the pancreatic tissue confirmed a positive effect of taurine on beta-cell function, showing the protective effect of taurine on insulin-dependent diabetic rats.³⁰

b) *Taurine interference with insulin signalling pathway.* In addition to all these studies, results from other ones show that taurine acts on several stages of the so called stimulus-secretion coupling process. Going back to the potential role of taurine at mitochondria of cells overexposed to glucose: oxidative mitochondrial metabolism plays a key role in the generation of the signalling cascade which couples glucose recognition to insulin secretion, in pancreatic β -cells. Prolonged exposure of these cells to high concentrations of glucose generates oxidative stress, which ends up in β -cell dysfunction and in some cases even in cell death.³¹ Within the mitochondrial inner membrane carrier family, there is a key protein called “Uncoupling protein 2” (UCP2) which catalyzes a proton leak and subsequently hypopolarizes the mitochondrial membrane potential and reduces the cellular content. UCP2 is up-regulated in pancreatic beta cells when exposed to prolonged high glucose or free fatty acids, what results in impaired glucose-induced insulin secretion (GIIS). On the other hand, GIIS, which is critical for maintaining normal blood glucose, becomes suppressed when UCP2 is overexpressed.³¹ In this study by Han et al, the effects of taurine on impaired glucose responses of diabetic rat β -cell adenovirally overexpressing UCP2 were studied, which on the other hand is also upregulated in obesity-related type 2 diabetes. Authors found that restoration of plasma levels of taurine could be critical in preventing and/or improving obesity-related β -cell dysfunction as well as many other diabetic complications.

Nevertheless, there is a study by Brons et al with opposite results. Authors assessed the effect of taurine treatment on both insulin secretion and action and on plasma lipid levels, in overweighted men with a positive history of type 2 diabetes. In this study, 20 non-diabetic subjects were included in a double-blinded, randomized, crossover study, receiving a daily supplementation of 1.5 g of taurine or placebo, for a

period of 8 weeks. Subjects were overweighted ones and first-degree relatives of type 2 diabetes patients. An intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was used to measure first-phase insulin secretory response, and euglycemic hyperinsulinemic clamp was used to determine peripheral insulin action. There was no significant difference after taurine intervention compared to placebo in incremental insulin response, neither during IVGTT nor in insulin-stimulated glucose disposal during the clamp. Insulin secretion adjusted for insulin sensitivity was also unchanged, and there was no difference on blood lipid levels between the group receiving placebo and the one which was supplemented with taurine.³²

Taurine and diabetes associated pathologies: the cardiovascular complications

As it is well known, a series of pathological complications are associated to diabetes, specially when this disease has been of long-term development. According to the unifying hypothesis of diabetes, the main pathological complications associated to this are due to the oxidative damage that accompanies this pathology, thus, the possible therapeutical and/or preventive effects of taurine are based mainly on its antioxidant properties, although other actions exerted by this aminoacid also contribute to provide health benefits to diabetes patients.⁵ Although we count with very few clinical trials to back up in vitro and experimental findings, a handful of them have reported that taurine supplementation has beneficial effects on platelet aggregation, nephropathy and retinopathy, as well as on vascular dysfunction and cardiomyopathies, all of them being considered as the main clinical complications of diabetes.¹⁸ In addition, recent studies have attributed an important role to taurine in fetal development, particularly in the case of diabetic mothers, since taurine might block the transfer of diabetes from these mothers to their offsprings.³³

Taurine has been reported to have nephroprotective properties. These may occur as a result of diminished renal NADPH oxidase activity, what is produced by the increased presence of taurine. Thus, this aminoacid seems to be beneficial for the therapy of both diabetes and diabetic nephropathy: in a study by Winiarska et al,³⁴ the potential benefits of taurine on nephropathy associated to diabetes was investigated in alloxan diabetic rabbits. Animals were fed for three weeks with 1% taurine in its daily drinking water. Histological studies of kidneys were performed in addition to measurement of several blood parameters. Taurine administration to diabetic rabbits resulted in 30% decrease in serum glucose level and the normalisation of diabetes-elevated the rate of renal gluconeogenesis. It also diminished serum urea and creatinine concentrations and abolished hydroxyl free radicals accumulation in serum, liver, and kidney cortex. In addition, animals

supplemented with taurine exhibited elevated activities of gamma-glutamylcystein synthetase and renal glutathione reductase and catalase. Taurine treatment evoked the normalization of the diabetes-stimulated activity of renal NADPH oxidase. Besides, taurine treatment attenuated both albuminuria and glomerulopathy which are characteristic of diabetes. Authors concluded that taurine seems to be beneficial for the therapy of both diabetes and diabetic nephropathy. These results suggest that taurine has the ability to suppress the progression of diabetic nephropathy through its antioxidant effects. Besides, Higo S. et al have referred that the development of proteinuria and the expansion of mesangial extracellular matrix expansion were both efficiently reduced after taurine supplementation in diabetic rats.²⁶ To the view of these results, taurine administration was potentially expected to be applied in clinical field to retard the development of nephropathy in diagnosed diabetic patients.³⁴

In the context of diabetic retinopathy, Yu et al have reported a decrease in the severity of this diabetic complication due to taurine supplementation, which hypothetically exerts this beneficial effect by the inhibition of glutamate toxicity. The study was performed in rats with induced diabetes, which were fed with and without a supplementation of taurine during 4-12 weeks. The supplementation did not lower plasma glucose concentration, but produced an elevation in taurine content and a decline in the levels of glutamate and gamma-aminobutyric acid (GABA) in diabetic retina ($p < 0.05$).³⁵

Of all diabetes complications, cardiopathies and vascular dysfunctions are among the most relevant and prevalent ones, if we take into account that 80% of deaths among diabetic patients are due to Cardiovascular Diseases (CVD).^{36,37,38}

Although further clinical trials are needed, we already count with some studies which demonstrate that taurine benefits cardiovascular health in diabetes patients. Some mechanisms have been proposed to explain the means by which taurine exerts protection against CVD, namely, through the formation of bile acid conjugates to produce bile salts, which constitute the main via of excretion of cholesterol and also through its demonstrated ability to reduce oxidative stress and inflammation.³⁹

Taurine benefits cardiovascular health of diabetes patients in different aspects:

a) *Taurine protects from atherosclerosis in diabetic patients.* Some of the experimental and in vitro studies have suggested that taurine, when used as a nutritional supplement, might play a relevant role as a protector against oxidative stress and atherosclerosis development.^{37,38} In humans, taurine, as well as glycine, forms conjugates with bile acids (mainly cholic acid) giving place to the bile salts taurocholate and glycholate respectively. The first one is the major bile salt that extracts cholesterol from plasma.³⁸ On the other hand,

oral administration of taurine has shown to increase relative amounts of taurocholic acid in the bile, whereas no effect on bile acid composition was observed when the dietary supplement administered was glycine.³⁹ Between 5% and 10 % of the bile acids are excreted via faeces, thus bile salts are only partially reabsorbed. Due to all these facts, we can consider taurine as a relevant player in cholesterol metabolism, since the excretion of bile salts via faeces, constitutes the only excretion route of cholesterol from the body, with a daily output of bile acids of about 200-1,000 mg.⁴⁰ This means that low levels of taurine in the diet might give place to lower cholesterol extraction and subsequently to its accumulation in plasma, a fact that is well known to substantially increase the risk of developing atherosclerosis.^{2,4,22}

b) *Taurine supplementation gives place to an improved lipidic profile.* In a study by M. Zhang et al in which the effects of taurine supplementation on the lipidic profile of overweighted subjects was studied. Thirty participants, with a Body Mass Index (BMI) ≥ 25 kg/m² were supplemented with 3g/day of taurine for 7 weeks, while the control group received placebo. Measurements of triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were taken, before and after the intervention period, existing no difference at baseline in these parameter levels between groups. The group that received taurine supplementation presented a significant decrease in TG (of 8 mg/dl) while the group that had placebo presented an increase of 3g/dl in this parameter. These changes were statistically significantly different between the two groups (taurine and placebo), being $p = 0.04$.⁴¹

These results suggest that taurine does produce an improvement in lipidic profile after supplementation. At another study with twenty two healthy male Japanese, aged 18-25, the effects of 6g/day taurine supplementation during 3 weeks versus placebo were assessed. Participants were placed on a diet specially designed to increase their cholesterol levels. This parameter was significantly increased in the group that received placebo, as well as their LDL-cholesterol, and LDL plasma levels, while the group receiving the taurine supplementation suffered significantly smaller increases in these parameters.⁴²

Nevertheless, we must remark that results from these studies, although participant subjects were obese or overweighted, they were not neither diabetes patients nor having any evidence of diabetes at all. But results show the beneficial effects of taurine upon lipidic profile and subsequently upon cardiovascular health, being both key facts in the development of diabetes complications.^{4,5,6}

c) *Taurine exerts a protective effect on endothelial dysfunction.* As it is well known, endothelial dysfunction is a precursor of atherosclerosis. On the other

hand, negative changes in the vascular endothelium are very frequently associated to diabetes, where both hyperglycemia and dislipemia contribute to alter this tissue.⁴³ More specifically, hyperglycemia is considered to be the major casual factor in the development of endothelial dysfunction in diabetes patients, mainly through the formation of advanced glycation end products (AGEs), a biochemical situation that usually appears accompanying diabetes,⁴⁴ but also through a series of other mechanisms, such as the impairment of the nitric oxide (NO) production cells: in this case, taurine has demonstrated to exert an anti-inflammatory action through the previous formation of the compound taurine-chloramine, which inhibits the production of NO and prostaglandin E₂ (PGE₂), by suppressing inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase, two enzymes which become activated by hyperglycemia.⁴⁵ Other mechanisms through which hyperglycemia leads to endothelial dysfunction are an increase in the production of vasoconstrictor prostaglandins, platelet and vascular growth factors, among other cardiovascular phenomena, all of them leading to the onset and development of subsequent atherosclerosis.^{38,43} In this context, a study with rats showed that microvascular inflammatory injuries caused by hyperglycemia, became reverted after supplementation with taurine, what suggests that this aminoacid may play a role in reducing these effects, by attenuating excess leucocyte activity through the induction of the the formation of less toxic inflammatory mediators.⁴⁴

As we have stated above, antioxidation is the most relevant biological action through which taurine exerts beneficial effects on diabetes patient health. In the context of cardiopathies associated to diabetes, since taurine is considered to be an effective endogenous antioxidant, it can improve vascular endothelial dysfunction caused by oxidative stress. In a study by Wang et al. in the context of induced experimental type 1 diabetes in rats, authors showed that this effect might be associated with downregulation of the expression of genes that encode for LOX-1 (a novel endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein which might mediate endothelial dysfunction) as well as those for soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) on aortic vascular endothelium via taurine antioxidative properties.^{45,46} This study was aimed to investigate the protective effect of taurine on early vascular endothelial dysfunction and its possible mechanism, by detecting the changes of oxidized-Low Density lipoprotein (oxLDL)/LOX-1 system, in young STZ-induced diabetic rats. In this, rats were divided into three groups (CN group, $n = 8$), diabetes mellitus group (DM group, $n = 8$) and taurine supplemented group (DM+TAU group, $n = 8$). Diabetes was induced in the rats by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), (60 mg/kg) and after the onset of diabetes, the rats in DM+TAU group were given free access to drinking water containing 1% taurine. At the end of 4 weeks,

blood glucose, serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL), oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and sICAM-1 levels were determined, meanwhile LOX-1 and ICAM-1 expression on abdominal aortas were examined by immunostaining, Western blotting and reverse transcription PCR, respectively. Compared to normal control, in STZ-induced diabetic rats, the levels of serum TC, TG, LDL, oxLDL and sICAM-1 were all increased ($p < 0.01$) meanwhile LOX-1 and ICAM-1 expression (protein and mRNA) in the endothelium layers of abdominal aortas were also markedly enhanced ($p < 0.01$ for all); while in taurine supplemented rats, were all markedly lower than those of untreated diabetic rats ($p < 0.05$ for all). Also, the level of LOX-1 protein expression was positively correlated with levels of serum oxLDL ($r = 0.922$, $p = 0.001$), sICAM-1 ($r = 0.753$, $p = 0.031$) and ICAM-1 expression on abdominal aorta ($r = 0.849$, $p = 0.008$). Authors concluded that vascular endothelial dysfunction was present in early stage of young diabetic rats and that taurine supplement could protect against this early endothelial dysfunction by its antioxidant action, consisting of the inhibition of the role of oxLDL/LOX-1 system in young rats with diabetes mellitus.⁴⁷

Another study using human umbilical cord venous endothelial cells, reports that taurine supplementation reduces the expression of molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ICAM-1 and its soluble form sICAM-1 also caused by hyperglycaemia. In this study, cells were cultivated and exposed to a high glucose concentration medium (60 μ M) alone, and in the presence of taurine (0.5-2.5 mg/ml) for 20 hours. Results were given as a percentage of the low glucose medium used as control. As expected, hyperglycemia increased cell-surface expression of VCAM-1, ICAM-1 and sICAM-1, while endothelial cells cultured with added taurine, presented values restored to normal levels in the expression of these molecules, as well as those of oxidized-LDL.⁴⁸

d) *Taurine has demonstrated to lower homocystein plasma levels: an independent marker of cardiovascular risk.* Plasma Homocysteine (Hcy) has lately been used as an independent cardiovascular risk predictor.⁴⁹ On the other hand, a study by Ahn et al evidenced that taurine supplementation has an effect on Hcy levels. Participants were 22 healthy middle-aged women (33-54 years). After 4 weeks of supplementation with 3 g of taurine per day, plasma taurine concentration was significantly higher ($p < 0.001$) while the levels of plasma Hcy significantly decreased after supplementation ($p < 0.05$).⁵⁰ These results provide more data to support the idea that taurine might be a beneficial nutrient in preventing cardiovascular diseases which on the other hand, are so frequently associated to diabetes mellitus.

e) *Taurine exerts antiaggregant effects in the diabetic patient.* It is known that diabetes mellitus patients

present an increased platelet activity, what contributes to the development of diabetic complications.¹⁸ On the other hand, plasma and platelet taurine concentrations are frequently depleted in these patients.⁹ Taurine supplementation reduces platelet aggregation in diabetes patients, as demonstrated Franconi et al in a study of 39 patients with insulin-dependent diabetes, and 34 control ones which were all matched for age, sex and by protein-derived daily energy intake. Patients were all supplemented with 1.5 g of Taurine for 90 days. Platelet aggregation induced by arachidonic acid was assayed in vitro at base line, resulting to be lower in diabetic patients than in the control ones ($p < 0.01$). After the period of taurine supplementation, plasma and platelet taurine concentration resulted significantly increased in the diabetic patients, reaching the normal values of the control group. Besides, the dose of arachidonic acid necessary to provoke platelet aggregation, was significantly lower in the diabetic patients than in the control ones.⁵¹ Nevertheless, Spohr et al did not observe any beneficial effect of taurine supplements on platelet aggregation in type 2 diabetic patients.⁵²

f) *Taurine has positive effects on Blood Pressure.* Taurine is considered to decrease blood pressure (BP) through a mechanism consisting of an interference on the angiotensin II signalling, which is in charge of causing vasoconstriction and the subsequent increase in blood pressure.⁵³ We count with a study by the World Health Organization (WHO), the so called WHO-CARDIAC study,⁵⁴ a multicenter cross-sectional study in which an inverse correlation between 24 hour-urinary excretion of taurine and BP was found in 755 Han participants and 125 Tibetan ones. In the first population group, the correlation was found between urinary excretion of taurine and diastolic pressure, while in the second, this inverse correlation was present with both the diastolic and the systolic one.

In a double blind placebo controlled trial, 19 borderline hypertensive patients were supplemented with 6 g. of taurine a day, what resulted in a significant decrease of systolic and diastolic BP, while the placebo group suffered no changes in this parameter.⁵⁵ To all these we can add a study on platelets from both cats and humans, in which it was shown that platelet aggregation was associated to increased platelet levels of taurine and glutathione.^{56,57} Besides, an in vitro study shows another mechanism which may explain the action through which taurine exerts a hypotensive effect, by inhibiting the production of nitric oxide and prostaglandin E₂.⁴⁵

Conclusions

Taurine health benefits are based mainly on its antioxidant and anti-inflammatory power as well as on its osmoregulator activity in the occurrence of hyperglycemia, on one hand, and on its participation in the

formation of bile-acid conjugates (taurocholate) which helps excrete cholesterol, and thus improves the metabolic profile of diabetes patients, both type 1 and type 2. Nevertheless, we must remark that the above mentioned health benefits of taurine have been demonstrated mainly through animal and in vitro studies, so that up to date we count with too scarce clinical studies to evidence that taurine supplementation does provide important health benefits in diabetes patients, not only in preventive perspective, but also as a coadjuvant therapeutic tool. Many more clinical studies are needed.

It is important to remark though, that the use of these supplements constitutes the opening of promising therapeutic and preventive possibilities but that the efficacy and safety of such supplements, the adequate dosis to be utilized, still needs much further investigation in clinical trials. Nevertheless, taurine seems to be specially useful as coadjuvant in the therapy of diabetic complications such as retinopathy, nephropaty and particularly in the field of the cardiovascular health alterations associated to diabetes .

In addition to all this, studies on aminoacid formulas for PN, supplemented with taurine are in course, to assess its potential in preventing and/or ameliorating metabolic and inflammatory alterations in patients requiring PN.

Acknowledgments

To the Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, and FIS . PI 050681.

C de la Puerta is recipient of a fellowship award from Grifols S.A. (Barcelona, Spain) laboratories for clinical studies about the role of Taurine on parenteral nutrition (2010-2011)

References

- Kim SJ, Gupta RC, Lee HW. Taurine-diabetes interaction: from involvement to Protection. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3 (3): 165-175.
- Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002; 17 (6): 262-270.
- Bouceknooghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9: 728-733.
- Szymanski K, Winiarska K. Taurine and its potential therapeutic application. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 75-86.
- Schaffer SW, Azuma J, Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 91-99.
- Suzuki T, Suzuki T, Wada T, Saigo K, Watanabe K. Novel taurine-containing uridine derivatives and mitochondrial human diseases. *Nucleic Acids Res Suppl* 2001; (1): 257-258.
- Franconi F, Di Leo MA, Bennardini F, Ghirlanda G. Is Taurine Beneficial in Reducing Risk Factors for Diabetes Mellitus? *Neurochemical Research* 2004; 29 (1): 143-150.
- Takeo Suzuki, Tsutomu Suzuki, Takeshi Wada, Kazuhiko Saigo, Kimitsuna Watanabe. Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases. *EMBO J* 2002; 21 (23): 6581-6589.
- Gurujeyalakshmi G, Wang Y, and Giri S.N. Suppression of bleomycin-induced nitric-oxide production in mice by taurine and niacin. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483: 545-61.
- Wu H, JIN Y, Wei J, Jin H, Sha D, Wu JY. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res* 2005; 1038: 123-131.
- Merezak S, Hardikar AA, Yajnik CS, Remacle C, Reusens B. Intrauterine low protein diet increases fetal α -cell sensitivity to NO and IL-1 β . the protective role of taurine. *J Endocrinol* 2001; 171: 299-308.
- Hamaguchi T, Azuma J, Schaffer S. Interaction of taurine with methionine: inhibition of myocardial phospholipids methyltransferase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 18: 224-230.
- Yildirim Z, Kilic N, Ozer C, Babul A, Take G, Erdogan D. Aging interventions: effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann NY Acad Sci* 1995; 1100: 553-561.
- Nonaka H, Tsujino T, Watari y, Enoto N, Yokoyama M. Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocystein amelioration of homocystein-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. *Circulation* 2001; 104: 1165-1170.
- Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M. Chlorination of taurine by human neutrophils: evidence for hypochlorous acid generation. *J Clin Invest* 1982; 70 (3): 598-607.
- Park, E, Alberti J, Quinn M.R., Schuller-Levis G. Taurine chloramines inhibits production of superoxide anion, IL-6 and IL-8 in activated human polymorphonuclear leukocytes. *Adv Exp Med Biol* 442: 177-182.
- Kontny AK, Szczepanska K, Kowalczewski J, Kurowska M, Janicha I, Marcinkiewicz J, Maslinski W. The mechanism of taurine chloramine inhibition of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2169-2177.
- Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic Complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 330-346.
- Pasentes-morales H, Schousboe A. Role of taurine in osmoregulation in brain cells: mechanisms and functional implications. *Amino Acids* 1997; 12: 281-292.
- Stevens MJ, Hosaka Y, Masterson JA, Jones SM, Thomas TP, Larkin DD. Downregulation of the human taurine transporter by glucose in cultured retinal pigment epithelial cells. *Am J Physiol* 1999; 277: E760-E771.
- Amira El-Sherbeny, Hany Naggar, Seiji Miyauchi, M. Shamsul Ola, Dennis M Maddox, Pamela Moore Martin, Vadivel Ganapathy, Sylvia B. Smith. Osmoregulation of Taurine transporter Function and Expression in Retinal Pigment Epithelial, Ganglion and Müller Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004. Vol 45, Nº 2.
- Kulakowski EC, Maturo J. Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 2835-2838.
- Carneiro EM, Latorraca MQ, Araujo E, Beltrá M, Oliveras MJ, Navarro M, Berná G, Bedoya FJ, Velloso LA, Soria B, Martin F. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; 20: 503-511.
- Lapson WG, Kramer JH, Schaffer SW. Potentiation of the actions of insulin by taurine. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 457-463.
- Maturo J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 3755-3760.
- Higo S, Miyata S, Jiang QY, Kitazawa R, Kitazawa S, Kasuga M. Taurine administration after appearance of proteinuria retards progression of diabetic nephropathy in rats. *Kobe J Med Sci* 2008; 54 (1): E35-45.
- Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Oral taurine but not N-acetylcysteine ameliorates NEFA-induced impairment in insulin sensitivity and beta cell-function in obese and overweight, non-diabetic men. *Diabetologia* 2008; 51: 139-146.
- Ribeiro RA, Bonfleur ML, Amaral AG, Vanzela EC, Rocco SA, Boschero AC, Carneiro EM. Taurine supplementation enhances nutrient-induced insulin secretion in pancreatic mice islets. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25 (4): 370-379.

29. Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Taurine modifies insulin signaling enzymes in the fructose-fed insulin resistant rats. *Diabetes Metab* 2005; 31 (4 Pt 1): 337-344.
30. Gavrovskaya LK, Ryzhova OV, Safonova AF, Matveev AK, Saponov NS. Protective effect of taurine on rats with experimental insulin-dependent diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146 (2): 226-228.
31. Lee SH, Lee HY, Kim SY, Lee IK, Song DK. Enhancing effect of taurine on glucose response in UCP-overexpressing beta cells. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: S69-74.
32. C Brons, C Spohr, H Storgaard, J Dyerberg, A. Vaag. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action on serum lipid levels in overweighted men with genetic predisposition for type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(9): 1239-1247.
33. Giuseppe Seghieri, Federica Tesi, Loria Bianchi, Alberto Loizzo, Giuseppe Saccomanni, Giovanni Ghirlanda, Roberto Anichini, Flavia Franconi. Taurine in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76: 187-192.
34. Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P, Dudziak M, Bryla J. Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie* 2009; 91 (2): 261-270.
35. Yu X, Xu Z, Mi M, Xu H, Zhu J, Wei N, Chen K, Zhang Q, Wang J, Chen F, Tang Y. Dietary taurine supplementation ameliorates diabetic retinopathy via anti-excitotoxicity of glutamate in streptozotocin-induced Sprague-Dawley rats. *Neurochem Res* 2008; 33 (3): 500-507.
36. Pop-Busui, R, Sullivan KA, Van Huysen C, Bayer L, Cao X, Towns R, Stevens MJ. Depletion of taurine in experimental diabetic neuropathy: implications for nerve metabolic, vascular and functional deficits. *Exp Neurol* 2001; 168: 259-272.
37. Xu Xj, Arneja AS, Tappia PS, Dhalla NS. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13 (2): 57-65.
38. Hadi AR Hadi, Jassim AI Suwaidi. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3 (6): 853-876.
39. Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement of cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483: 177-186.
40. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
41. Zhang M, Bi LF, Su XL, Da GL, Kuwamori T, Kagamori S. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweighted obese non-diabetic subjects. *Amino Acids* 2004; 26: 267-271.
42. Mizushima S, Nara Y, Sawamura M, Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol* 1996; 403: 615-622.
43. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Bionde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007; 46: 431-438.
44. Casey RG, Gang C, Joyce M, Bouchier-Hayes DJ. Taurine attenuates acute hyperglycaemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction. *J Vasc Res* 2007; 44 (1): 31-39.
45. Liu Y, Tonna-DeMasi M, Park E, Schuller-Levis, Quinn MR. Taurine chloramine inhibits production of nitric oxide and prostaglandin E₂ in activated C6 glioma cells by suppressing inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 59 (2): 189-195.
46. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 539-557.
47. Wang LJ, Yu YH, Wang Y, Niu N, Li Q, Guo LM. Effects of early intervention with taurine on oxLDL/LOX-1 system and vascular endothelial dysfunction in young streptozotocin-induced diabetic rats. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2009; 47 (3): 194-199.
48. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Bionde RR: Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007; 46: 431-438.
49. Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, Park R, Aziz DC, Budoff MJ. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 181 (1): 159-165.
50. Ahn CS. Effect of Taurine Supplementation on Plasma Homocysteine Levels of the Middle-Aged Korean Women. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643: 415-422.
51. Franconi F, Bennardini F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M, Gironi A, Bartolomei G, Anichini R and Seghieri G. Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (5): 1115-1119.
52. Spohr C, Brøns C, Winther K, Dyerberg J, Vaag A. No effect of taurine on platelet aggregation in men with a predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2005; 16 (5): 301-305.
53. Wójcik OP et al. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2010; 208 (1): 19-25.
54. Liu L, Liu I, Ding J et al. Ethnic and environmental differences in various markers of dietary intake and blood pressure among Chinese Han and three other minority peoples of China: results from the WHO cardiovascular disease and alimentary comparison (CARDIAC) study. *Hypertens Res* 2001; 24 (3): 315-322.
55. Fujita T, Ando K, Noda H, Ito Y, Sato Y. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension. *Circulation* 1987; 75 (3): 525-532.
56. Hayes KC, Pronczuk A, Addesa AE, Stephan ZF. Taurine modulates platelet aggregation in cats and humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1211-1216.
57. Ricci C, Pastukh V, Leonard J, Turrens J, Wilson G, Schaffer G, and Shaffer SW. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 29 (2): 413-422.

Original

Estudio transversal sobre la prevalencia de la Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) y Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España: datos del Grupo NADYA

C. Martínez¹, N. Virgili², C. Cuerda³, L. Chicharro⁴, P. Gómez¹, J. M. Moreno⁵, J. Álvarez⁶, E. Martí⁷, P. Matía⁸, M. A. Penacho⁹, C. Garde¹⁰, D. De Luis¹¹, M. Gonzalo¹², G. Lobo¹³ y Grupo NADYA-SENPE

¹Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ³Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁵Hospital 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ⁷Hospital General de Valencia. ⁸Hospital Clínico de Madrid. ⁹Hospital del Bierzo. León. ¹⁰Hospital de Donostia. ¹¹Hospital Universitario Río Ortega. Valladolid. ¹²Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ¹³Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Los pacientes con insuficiencia intestinal que reciben NPD presentan un elevado riesgo de presentar EMO. El origen de esta afectación ósea es multifactorial y depende en gran parte de la enfermedad de base que origina la necesidad del soporte. En nuestro medio no disponemos de datos acerca de la prevalencia de esta enfermedad, por lo que el grupo NADYA-SENPE ha patrocinado este estudio transversal para intentar conocer la prevalencia de la EMO.

Material y métodos: Se han recogido datos retrospectivos de 51 pacientes pertenecientes a 13 hospitales. La encuesta realizada incluía datos demográficos y los datos clínicos más relevantes que pudieran influir en la aparición de EMO. También se han registrados los datos analíticos más significativos para este proceso (calciuria, PTH, 25 OH vitamina D) y los resultados de la primera y la última densitometría realizadas.

Resultados: Solamente 21 pacientes tenían realizada una densitometría en el momento de iniciar la NPD. La calidad del hueso está alterada al inicio de la NPD en un porcentaje significativo de casos (52%). Tras un seguimiento medio de 6 años ese porcentaje se eleva hasta el 81%. Dado el carácter retrospectivo del estudio y el escaso número de sujetos no es posible determinar el papel que juega la NPD en la etiología de la EMO. Sólo un 35% de los pacientes presentan niveles de vitamina D por encima de los niveles recomendados y la mayoría de ellos no recibe suplementación específica.

Conclusiones: La NPD se asocia a un riesgo muy elevado de presentar EMO, por tanto es necesario disponer de protocolos de actuación que permitan detectar precozmente este problema y orientar el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

(Nutr Hosp. 2010;25:920-924)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4645

Palabras clave: Nutrición parenteral domiciliaria. Osteoporosis.

Correspondencia: Ceferino Martínez Faedo.
Hospital Universitario Central de Asturias.
C/ Julián Clavería, s/n. 33006 Asturias. España.
E-mail: ceferinofaedo@yahoo.es

Recibido: 27-IX-2009.
1ª Revisión: 31-XII-2009.
Aceptado: 6-I-2010.

TRANSVERSAL STUDY ON THE PREVALENCE OF METABOLIC BONE DISEASE (MBD) AND HOME PARENTERAL NUTRITION (HPN) IN SPAIN: DATA FROM NADYA GROUP

Abstract

Patients with intestinal failure who receive HPN are at high risk of developing MBD. The origin of this bone alteration is multifactorial and depends greatly on the underlying disease for which the nutritional support is required. Data on the prevalence of this disease in our environment is lacking, so NADYA-SEMPE group has sponsored this transversal study with the aim of knowing the actual MBD prevalence.

Material and methods: Retrospective data from 51 patients from 13 hospitals were collected. The questionnaire included demographic data as well as the most clinically relevant for MBD data. Laboratory data (calciuria, PTH, 25 -OH -vitamin D) and the results from the first and last bone densitometry were also registered.

Results: Bone mineral density had only been assessed by densitometry in 21 patients at the moment HPN was started. Bone quality is already altered before HPN in a significant percentage of cases (52%). After a mean follow up of 6 years, this percentage increases up to 81%. Due to retrospective nature of the study and the low number of subjects included it has not been possible to determine the role that HPN plays in MBD etiology. Only 35% of patients have vitamin D levels above the recommended limits and the majority of them is not on specific supplementation.

Conclusions: HPN is associated with very high risk of MBD, therefore, management protocols that can lead to early detection of the problem as well as guiding for follow up and treatment of these patients are needed.

(Nutr Hosp. 2010;25:920-924)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4645

Key words: Home parenteral nutrition. Osteoporosis.

Introducción

La prevalencia real de la enfermedad metabólica ósea (EMO) en los pacientes que reciben nutrición parenteral domiciliaria (NPD) no se conoce en nuestro medio. Datos de estudios previos parecen indicar que, en este grupo de pacientes, un elevado porcentaje de casos presenta alteración de la calidad del hueso, porcentaje que, según algunas series, puede llegar hasta el 100%^{1,2,3}. Tampoco está claro el papel que juega la NPD en la pérdida de masa ósea y cada vez existe más consenso en reconocer que la EMO tiene un origen multifactorial dependiendo en gran medida de la enfermedad subyacente que origina la insuficiencia intestinal⁴.

Además de los factores de riesgo tradicionales para la aparición de osteoporosis (sexo femenino, menopausia, edad avanzada, bajo peso, consumo de tabaco o alcohol, inactividad física y ciertos fármacos)⁵ se pueden añadir otros relacionados con la NPD por posible aporte insuficiente de nutrientes esenciales para el metabolismo óseo (calcio, fosfato, vitamina D), o por efecto tóxico de algunos compuestos de la NP, como es la contaminación por aluminio (Al) o por la propia vitamina D. El Al, que disminuye los niveles de PTH y por tanto de 1-25 OH vitamina D, ha sido una de las causas que, hasta hace unos años, más se han relacionado con la afectación ósea; no obstante, desde que se dejaron de usar los hidrolizados de caseína apenas existe contaminación de la fórmula por ese metal, aunque sigue estando presente, en pequeñas cantidades, en las sales de calcio y de fosfato así como en los preparados de vitaminas y de elementos traza⁶⁻⁸. La propia vitamina D administrada parenteralmente en algunos casos parece que puede tener un efecto negativo en la formación de hueso⁹. La hipercalcemia inducida por la perfusión de los nutrientes también podría jugar un papel relevante, al haberse observado una correlación positiva entre la cantidad administrada de aminoácidos, glucosa, sodio y calcio y la eliminación urinaria de este último¹⁰.

Existe otra serie de factores asociados a la enfermedad de base que favorecen la pérdida de masa ósea como la acidosis metabólica que altera el metabolismo de la vitamina D y el empleo de glucocorticoides que, como es conocido, disminuyen la actividad de los osteoblastos y pueden aumentar la de los osteoclastos, además de inhibir la absorción de calcio intestinal y de frenar la producción de hormonas sexuales¹¹.

El grupo NADYA-SENPE ha impulsado el pasado año la publicación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la EMO en pacientes en programa de NPD⁴, planteándose además realizar un estudio transversal para conocer la situación actual en nuestro país que pueda servir de base para futuros estudios prospectivos y así valorar la influencia de los distintos factores relacionados con la NPD en el desarrollo y evolución de la EMO.

Métodos

Hemos recogido datos retrospectivos de 51 pacientes (35 mujeres, 16 varones) pertenecientes a 13 hospitales de 7 comunidades autónomas. Se han incluido todos los pacientes que recibían NPD en noviembre de 2007 en los hospitales participantes, excluyéndose únicamente aquellos que, en el momento de iniciar el soporte domiciliario, tenían pocas expectativas de supervivencia a corto plazo (procesos oncológicos avanzados).

La encuesta remitida a los hospitales participantes incluía la recogida de datos demográficos (edad, sexo, menopausia), el diagnóstico que motivó el soporte nutricional, la fecha de inicio de la NPD, si habían recibido tratamiento con esteroides y/o bifosfonatos y el resultado de la primera y última densitometría realizada. También se recogieron datos clínicos y analíticos que podrían ser de interés a la hora de relacionar la NPD con la alteración ósea: índice de masa corporal (IMC), número de bolsas que se aportaban a la semana, si recibían tratamiento con suplementos orales de calcio y/o vitamina D, además de determinación de calcemia, de PTH y de 25 OH vitamina D.

A la hora de valorar los resultados de la densitometría ósea, se ha optado por recoger el t-score (puntuación que expresa la densidad mineral ósea comparada con adultos sanos jóvenes) ya que era más accesible en todos los hospitales que el valor z-score (que expresa la densidad mineral ósea ajustada por edad y sexo), aunque hoy en día se reconoce que para mujeres premenopáusicas y varones este segundo parámetro es más fiable. Hemos aplicado los criterios de la OMS a la hora de definir osteopenia (t-score entre -1 y -2,5 desviaciones estándar) y osteoporosis (t-score inferior a -2,5 desviaciones estándar).

El densitómetro utilizado en este estudio fue distinto en cada hospital y no existió una calibración entre centros, lo cual puede alterar la interpretación de los resultados.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS 12.0 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los valores referidos de p están basados en test de dos colas con límite de significación estadística en $p < 0,05$. Las comparaciones transversales entre grupos para variables cuantitativas se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA). Para la comparación de proporciones se usó la prueba de la χ^2 .

Resultados

La edad media al iniciar NPD era $43,98 \pm 16,41$ años (15-74). En la figura 1 se aprecia la distribución por décadas de la edad al comienzo de la NPD.

La principal indicación que motivó la NPD fue el síndrome de intestino corto postquirúrgico en relación con diversos procesos (47%) seguido por las lesiones intestinales ocasionadas por la radioterapia (17,6%).

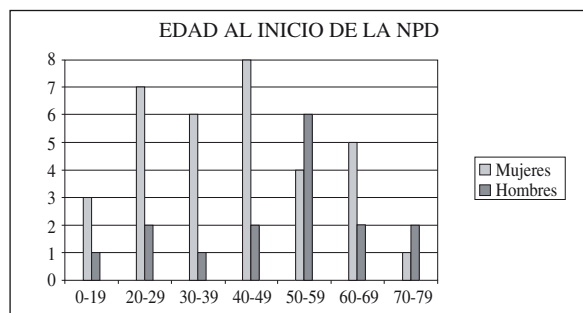


Fig. 1.—Distribución de los pacientes incluidos por grupos de edades.

En tercer lugar figuran distintas enfermedades que cursan con alteración de la motilidad intestinal (15,6%) y otros procesos como tumores, SIDA, enfermedad inflamatoria intestinal, etc agrupan el resto de indicaciones (19,8%)

De las 35 mujeres incluidas en el estudio 16 eran postmenopáusicas con un tiempo medio transcurrido desde la desaparición de los ciclos menstruales de $6,5 \pm 2,1$ años (1-24).

La duración media de la NPD era de $60,54 \pm 64,4$ meses (1-273). El número de bolsas semanales que recibía cada paciente oscilaba entre 1 y 7, con una media de $5,6 \pm 1,6$, destacando que el 86% (44 enfermos) necesitaba, al menos, 4 bolsas a la semana y de ellos 24 (el 47% del total) dependía diariamente de la NP.

El IMC medio en el momento de la recogida de datos era de $20,33 \pm 3,08$ kg/m² (15,6-28,9); en 11 casos (21,5%) era inferior a 18 y solo 4 (7,8%) presentaban discreto sobrepeso.

Respecto a la administración de corticoides, 5 pacientes (10%) habían recibido tratamiento esteroideo en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Los niveles de 25 OH vitamina D están recogidos en 39 de los 51 pacientes. Se aprecia un déficit severo en 3 de ellos (7,6%) al presentar cifras inferiores a 10 ng/ml, recibiendo 2 de ellos suplementos orales de vitamina D; otros 12 (31%), presentaban una carencia moderada, con valores entre 10 y 20 ng/ml y de los cuales solo en 2 casos se informa de que reciben tratamiento oral complementario. En los 24 casos restantes, las cifras eran superiores a 20 ng/ml. Si se aceptan las últimas recomendaciones respecto a los niveles aconsejables de 25 OH vitamina D (≥ 30 ng/ml), solo 14 de los 39 pacientes (35,8%) cumplían este criterio, destacando que 6 de ellos estaban tratados con dosis orales complementarias.

La calciuria solo consta en 16 sujetos, estando elevada por encima de 300 mg/24 horas en 3 casos (18,7%) y por debajo de 100 mg/24 horas en otros 6 (37,5%).

Al inicio de la NPD únicamente 21 pacientes (41%) tenían realizada una densitometría ósea en un plazo de 6 meses anterior o posterior al comienzo del soporte

Tabla I
Densitometría ósea inicial

	Columna lumbar n = 21	Cuello femoral n = 19
Normal	13 (62%)	10 (52,6%)
Osteopenia	2 (9,5%)	4 (21%)
Osteoporosis	6 (28,5%)	5 (26%)

nutricional, con un T-score medio de $-1,35 \pm 1,72$ desviaciones standard a nivel lumbar y $-1,24 \pm 1,47$ a nivel de cuello femoral, resultados que se muestran en la tabla I. Solo 10 de los pacientes (48%) tenían valores normales en los 2 sectores estudiados.

Hemos tratado de determinar qué datos demográficos podrían estar relacionados con la densidad mineral ósea en el momento de iniciar el soporte nutricional por vía parenteral, encontrando únicamente correlación ($p 0,076$) con el antecedente de menopausia, que no es significativa dado el escaso número de pacientes. No hemos encontrado diferencias en cuanto a edad, sexo ni diagnóstico.

Entre los pacientes estudiados, 6 sujetos (11,7%) han presentado fracturas (2 anteriores al inicio de la NPD, una a los 3 meses y otras 3 después de varios años de tratamiento), quedando reflejados en la tabla 2 los datos más relevantes. Solo hemos encontrado correlación significativa entre la existencia de fracturas y el antecedente de tratamiento con esteroides ($p 0,009$) así como con el valor de T-score lumbar al inicio ($p 0,002$) y al final del seguimiento ($p 0,0023$).

De los 21 pacientes que disponían de densitometría al inicio de la NPD sólo 13 tienen realizada una segunda determinación de masa ósea que muestra una pérdida de masa ósea (t-score) a nivel lumbar de $0,54 \pm 1,12$ desviaciones Standard y de $0,62 \pm 0,92$ a nivel de cuello femoral con un plazo medio de seguimiento de 37 meses. A nivel lumbar, esta diferencia se correlaciona estadísticamente con la duración del soporte nutricional ($p 0,004$).

Por otro lado, tras un seguimiento medio de $70,97 \pm 67,09$ meses (7-273), se ha realizado una densitometría ósea a 34 sujetos, de los cuales no se dispone de densitometría al inicio del soporte nutricional en 21 casos. A nivel lumbar, la densidad mineral ósea media es de $-1,96 \pm 1,46$ y a nivel femoral de $-1,95 \pm 1,3$, quedando recogidos en la tabla 3 los resultados en categorías diagnósticas. Tan solo 5 pacientes (14,7%) presentan valores normales en los dos sectores estudiados. No hemos encontrado correlación estadística entre los resultados de la densitometría realizada en este momento evolutivo con ninguno de los parámetros estudiados: sexo, IMC, antecedente de menopausia, diagnóstico, tiempo de evolución de la NPD, niveles de calcidiol, calciuria o de PTH ni administración de suplementos de vitamina D o de calcio).

De los 36 sujetos que tienen realizada una densitometría en los últimos 2 años (en algunos casos, se trata

Tabla II
Características más destacadas de los pacientes que han sufrido fracturas (DMO: Densitometría Ósea; NPD: Nutrición Parenteral Domiciliaria)

Diagnóstico	Tiempo NPD	Años tras menopausia	Esteroides previos	1ª DMO
Tumor	3 meses	11	No	No consta
Enteritis rádica	3 años	11	No	Osteoporosis (inicio NPD)
Intestino corto	5 años	7	No	Osteoporosis (5 años NPD)
Alteración motilidad	7 años	4	Sí	Osteoporosis (inicio NPD)
Enteritis rádica	-4 años	12	Sí	Osteoporosis (2 años NPD)
Enteritis rádica	-3 años	No procede (varón)	Sí	Osteoporosis (inicio NPD)

de la previa a iniciar el soporte nutricional) 16 presentaban datos compatibles con osteoporosis en alguno de los sectores y sólo 5 (31,25%) recibían tratamiento específico con bifosfonatos.

Discusión

Este estudio nos aproxima al problema de la EMO en nuestro medio mostrando una elevada prevalencia de EMO (52%) en el momento del inicio de la NPD que se dispara a prácticamente el 85% tras un seguimiento medio de más de 70 meses. Estos datos son similares a los de otros estudios como el de Raman¹⁴ que, en 25 pacientes, detecta un 77% de alteración de la calidad del hueso, con un elevado porcentaje de fracturas (24%) a los 113 meses de seguimiento y a los de Pironi¹⁵ publicados en 2002, que encuentra un porcentaje de EMO del 84% (43% osteopenia, 41% con osteoporosis, 10% con fracturas patológicas) tras un seguimiento de 61 meses.

El diseño retrospectivo de nuestro estudio, junto con el bajo número de pacientes reclutados, impide extraer conclusiones acerca de las causas que predisponen a desarrollar EMO en los enfermos que reciben NPD, ya que ni siquiera hemos encontrado relaciones significativas entre la alteración de la calidad del hueso y los factores de riesgo de osteoporosis tradicionalmente reconocidos (edad, sexo, IMC). La pérdida de masa ósea a nivel lumbar que en nuestra serie se correlaciona significativamente con la duración de la NPD, pero no difiere mucho de la esperada en población general (< 1% al año en varones y mujeres premenopáusicas y 5% anual tras la menopausia). Por tanto no podemos aportar nuevos datos al debate sobre si la NPD en sí misma induce un riesgo mayor de presentar EMO como indica Raman¹⁴ al describir una relación significativa entre el tiempo de tratamiento y la pérdida de masa ósea o, por el contrario, como parecen indicar todos los estudios longitudinales realizados hasta la fecha se trata de una consecuencia de la enfermedad subyacente, de la insuficiencia intestinal y de los tratamientos asociados, sin

que la NPD juegue ningún papel relevante. Como apunta Pironi al describir incluso una ganancia de masa ósea en columna lumbar tras 18 meses de seguimiento¹⁶, en los casos en los que se aprecia pérdida de masa ósea el análisis de regresión múltiple únicamente encontró relación con el sexo femenino y la edad avanzada en el momento de iniciar la NPD. También Cohen-Solal¹⁷ en un estudio longitudinal no sólo no observa ningún efecto negativo del soporte parenteral a nivel óseo sino que evidencia un aumento de densidad ósea trabecular en pacientes que inician la NPD después de los 21 años. Verhage en 1995 refiere también un discreto aumento en la densidad ósea a nivel lumbar durante el seguimiento de un grupo de pacientes con NPD¹⁸.

Es necesario disponer de más estudios prospectivos con el suficiente número de casos para poder aportar más luz sobre esta cuestión.

Destaca el elevado número de sujetos que presenta deficiencia de vitamina D a pesar de recibir aporte parenteral en las bolsas de NP por lo que es interesante plantear estudios posteriores para revisar las cantidades de esta vitamina que se deben administrar en pacientes con NPD. Actualmente las guías clínicas desarrolladas por la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN)¹⁹ y por el grupo NADYA²⁰ recomiendan un aporte diario de 200 UI de vitamina D.

Llama la atención el escaso porcentaje de pacientes que tienen realizada densitometría ósea en los momentos cercanos al inicio del soporte nutricional sobretodo teniendo en cuenta la elevada prevalencia de EMO que

Tabla III
Densitometría ósea final

	Columna lumbar n = 34	Cuello femoral n = 30
Normal	9 (26,4%)	6 (20%)
Osteopenia	13 (38,2%)	10 (33,3%)
Osteoporosis	12 (35,2%)	14 (46,6%)

se detecta en esa fase. Recordemos que en las guías clínicas desarrolladas por la ESPEN¹⁹ y por el grupo NADYA²¹ se recomienda la realización de una densitometría ósea al inicio de la NPD y posteriormente con carácter anual.

Durante el seguimiento un número significativo de pacientes desarrolla osteoporosis sin que conste en la recogida de datos que hayan recibido el tratamiento más adecuado.

Se hace necesario el desarrollo y uso de protocolos de actuación que permitan identificar precozmente este problema y que pueda servir de guía en el seguimiento y tratamiento de estos pacientes ajustando el aporte de nutrientes en la NP, incidiendo en cambios saludables en el estilo de vida o aportando tratamientos específicos.

Referencias

- Buchmann AL, Moukarzal A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19 (4): 217-31.
- Saitta JC, Ott SM, Sherrard D et al. Metabolic bone disease in adults receiving long-term parenteral nutrition: longitudinal study with regional densitometry and bone biopsy. *JPEN* 1993; 17: 214-219.
- Haderslev KV, Tjellens L, Halderslev PH et al. Assessment of the longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28: 289-94.
- Gómez Enterría P, Laborda González L, Martínez Faedo C. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la osteopatía metabólica en el enfermo con nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22 (3): 351-7.
- Guañabens N. Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 625-230.
- Charney P. ASPEN Statement on aluminium parenteral nutrition solutions. *NCP* 2004; 19: 416-7.
- Gura KM, Puder M. Recent developments in aluminium contamination of products used in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 239-46.
- Advenier E, Landry C, Colomb V et al. Aluminium contamination of parenteral nutrition and aluminium loading in children on long-term parenteral nutrition. *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* 2003; 36: 448-53.
- Jeejeebhoy KN. Metabolic bone disease and total parenteral nutrition: a progress report. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 186.
- Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosemberg IM. Calciuretic effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 614-913.
- Shacker J, Lukert B. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 341-53.
- Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G et al. Application of the 1994 WHO Classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9 (1): 22-30.
- WHO Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Reports series 843, 1994.
- Raman M, Aghdassi E, Baun M et al. Metabolic bone disease in patients receiving home parenteral nutrition: a canadian study and review. *JPEN* 2006; 30: 492-496.
- Pironi L, Morselli Labate A, Pertkiewicz M y cols: Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 289-296.
- Pironi L, Tjellens L, Francesco A et al. Bone mineral density in patients on home parenteral nutrition: a follow-up study. *Clin Nutr* 2004; 23: 1288-302.
- Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F et al. Osteoporosis in patients on long term home parenteral nutrition: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1989-1994.
- Verhage AH, Cheong WK, Allard JP et al. Increase in lumbar spine bone mineral content in patients on long-term parenteral nutrition without vitamin D supplementation. *JPEN* 1995; 19: 431-436.
- Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-479.
- Villares JM. Composición de las bolsas de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; suppl. 2 (1): 8-12.
- Gómez Enterría P, Laborda L. Preparación, métodos y pautas de administración de la nutrición parenteral domiciliaria. Seguimiento de los pacientes. Educación a pacientes y a cuidadores. *Nutr Hosp* 2009; suppl. 2 (1): 18-24.

Original

Does bariatric surgery improve the patient's quality of life?

Y. Martínez¹, M. D. Ruiz-López¹, R. Giménez¹, A. J. Pérez de la Cruz² and R. Orduña³

¹Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada. España. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España. ³Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Abstract

Objective: The aim of this investigation was to assess the effect of malabsorptive bariatric surgery (BS) on the quality of life (QoL), applying the Nottingham Health Profile (NHP) and the bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS).

Design: A prospective cohort study was performed in 100 adult patients (> 18 years) undergoing bariatric surgery by malabsorptive technique for one year.

Research methods and procedures: Patients were monitored from the beginning of the BS program until a year after the intervention, applying the NHP and the BAROS test. At baseline, the mean weight of the women was 132 ± 22 kg and the Body Mass Index (BMI) was 50.7 kg/m².

Results: The values obtained from different areas applying the NHP questionnaire showed statistical significant differences ($p < 0.001$) with respect to baseline values. According to the BAROS test, 48% of patients lost 25-49% of weight excess and 80.8% had resolved major comorbidities at 1 yr. According to the Moorehead-Ardelt QoL score, there were major improvements in employment and self-esteem in 89% and 87% of patients, respectively, and improvements in physical activity, sexual and social relationships. According to the total mean BAROS score, the outcome was considered "very good".

Conclusion: NHP and BAROS questionnaires appear to be useful and easily applicable tools to assess the QoL of obese patients.

(Nutr Hosp. 2010;25:925-930)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4632

Key words: Morbid obesity. Bariatric surgery. Quality of life. BAROS Test. Nottingham health profile.

¿LA CIRUGIA BARIATRICA MEJORA SENSIBLEMENTE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE?

Resumen

Introducción: La obesidad mórbida suele acompañarse de enfermedades graves asociadas que provocan una menor expectativa y peor calidad de vida (CV).

Objetivos: evaluar el efecto de la cirugía bariátrica (CB) por técnicas malabsorptivas sobre la CV, utilizando (Perfil de Salud del Nottingham (PSN) y el Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS).

Material y métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, desde Octubre del 2002 hasta Mayo de 2006, seguimiento a los pacientes desde el inicio al protocolo de CB hasta el año post-intervención, donde se incluyeron 100 pacientes. El 86% mujeres, el peso inicial medio 132±22 kg y IMC de 50,7 kg/m².

Se aplicaron 2 cuestionarios: PSN y el BAROS.

Resultado: Los valores obtenidos de las diferentes áreas aplicando el cuestionario PSN al año de la intervención muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) con los valores iniciales.

Según BAROS:

Porcentaje de sobrepeso perdido (%SP). El 48% de los pacientes perdió entre el 25 y el 49% de su exceso de peso.

Condiciones médicas. El 80,8% habían resuelto todas las comorbilidades mayores.

CV de Moorehead Ardelt. El aspecto más mejorado fue el empleo el 89%, autoestima solo el 13% no presentó cambios, las áreas de la actividad física, relaciones sexuales y sociales fueron consideradas como mucho mejor.

Basándonos en esta clasificación nuestros resultados se pueden calificar de "muy buenos".

Conclusión: Los cuestionarios PSN y BAROS parecen ser herramientas útiles y de fácil aplicación para evaluar la calidad de vida de los pacientes obesos.

(Nutr Hosp. 2010;25:925-930)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4632

Palabras clave: Obesidad mórbida. Cirugía bariátrica. Calidad de vida. BAROS. Nottingham health profile.

Correspondence: María Dolores Ruiz-López.
Departamento de Nutrición y Bromatología.
Facultad de Farmacia.
18071 Granada (España).
E-mail: mdruiz@ugr.es

Recibido: 16-XII-2009.
Aceptado: 25-XII-2009.

Introduction

Obesity is one of the greatest public health challenges of the 21st century. It is now described as an epidemic, and a global strategy of "Diet, physical activity and health" for its prevention was approved by almost 200 countries at the last World Health Assembly held in Geneva in May, 2004.¹ Morbid obesity (MO) has reached epidemic levels in developed countries.² The latest data from the World Health Organization³ reported 1.6 billion overweight and 400 million obese adults (> 15 years) worldwide. In Europe, more than half of the adults between 35 and 65 years old are overweight or obese.² In Spain, the prevalence of obesity in the adult population (25-64 yrs) is estimated to be 15.5% and is higher in women (17.5%) than in men (13.2%), with 0.79% of men and 3.1% of women between 25 and 60 years of age having obesity grade II.^{4,5} Patients with MO are at higher risk of associated diseases (diabetes type II, hypertension, hyperlipidemia, obstructive sleep apnea, coronary disease) and a lower quality of life (QoL).

Bariatric surgery (BS) is currently considered the only effective treatment to obtain an adequate and sustained weight loss and a reduction of morbidity and obesity-related co-morbidities in patients with MO.⁶ BS can be classified into three procedures: a) mal-absorptive technique, which decreases the absorption of nutrients; b) restrictive technique, which causes a reduction in the gastric reservoir and a subsequent reduction of food intake; and c) mixed technique, with characteristics of the previous two procedures. Restrictive and mixed approaches have been described as the most effective to achieve weight loss.^{7,8} Novel therapies for obese patients must be evaluated in terms of both objective (e.g., mortality, co-morbidity, weight loss) and subjective (e.g., QoL) criteria.⁹ Researchers have addressed the impact of obesity on morbidity and mortality, also highlighting the social problems and costs produced by the disease.¹⁰ However, the repercussion of obesity on the QoL has only been investigated in the past decade.

The bariatric analysis and report outcome system (BAROS) has been available since 1998 and evaluates excess weight loss, improvement in obesity related comorbidities and postoperative QoL.¹¹ The aim of this study was to measure the long-term effect of malabsorptive BS on the QoL in morbidly obese patients, applying a generic test that measures health related QoL (Nottingham Health Profile, NHP)¹² and the BAROS test.

Subjects, methods and procedures

We carried out a prospective, descriptive, and dynamic cohort study, which followed the patients (> 18 years) from the start of the protocol for bariatric surgery using malabsorptive techniques until one year post-intervention.

Participants

Participants were 100 persons undergoing treatment for obesity with bariatric surgery, over the age of 18 years (86 women and 14 men), the mean age was 39 ± 10 years and the mean body mass index (BMI) was 50.7 ± 8.3 kg/m².

Pretreatment evaluation for inclusion in this study consisted of the following: a thorough medical history and physical examination conducted by a study internist, a psychological assessment and structured psychological diagnostic interview conducted by a study psychologist, and a nutritional assessment with a registered dietitian.

The inclusion criteria for BS¹³ were body mass index (BMI) > 35 kg/m²; presence of associated co-morbidities; age 18-55 years; history of morbid obesity for more than five years; absence of alcoholism, other dependencies or severe psychiatric illness; multiple unsuccessful weight loss attempts and signed, informed consent to the surgery. The study was approved by the Ethical Committee of our hospital according to Helsinki Declaration criteria.¹⁴

Assessment instruments

Two questionnaires were administered to patients: the Nottingham Health Profile (NHP) and BAROS. The NHP measures: perception of health and evaluates the effect of health problems on everyday activities; it consists of 38 Yes/No questions and measures energy, pain, emotional reactions, sleep, social isolation, and physical mobility. Scores range from 0 (absence of any health problem) to 100 (presence of all health problems). A validated Spanish version of the NHP was used.¹⁵ The BAROS assesses: percentage of excess weight loss (%EWL); improvement in medical conditions associated with obesity; and post-BS QoL, employing the Moorehead-Ardelt test, which uses simple drawings to offer 5 alternatives for questions on self-esteem, physical activity, social life, employment and sexual sum of scores for each question activity, with a maximum score of 3 points for each question. Final scores (sum of scores for each question) are obtained by deducting points for complications or repeat surgery: > 7 excellent, 7 > 5: very good, 5 > 3: good result, 3-1: fair; 1-0: failure. The test and a full interpretation are available at <http://drmoorehead.com/>.

Data were gathered before surgery and at 3, 6, and 12 months post surgery on: the presence of comorbidities, including diabetes, hypertension, arthrosis, sleep apnea syndrome, hyperlipidemia, cardiovascular disease; weight, height, BMI, and percentage weight loss. Follow up of patients was carried out by the medical nutrition consultation.

Statistical analysis

Results were expressed as means $\pm$ standard deviation. Quantitative variables with normal distribution

Table I Socio-demographic and anthropometric baseline data			
	Men	Women	Total
Sample (n)	14	86	100
Age (yrs)	34 ± 12.8	40.8 ± 9.5**	39 ± 10
Weight (kg)	153.6 ± 25.5	128 ± 19.7*	132 ± 22
Height (cm)	171.8 ± 10.0	159 ± 5.8*	161 ± 7.6
BMI (kg/m ²)	52.1 ± 8.1	50.1 ± 8.4	50.7 ± 8.3

*p < 0.001 **p < 0.05.

were analyzed with the Student-t and ANOVA tests. Non-parametric variables were analyzed using the chi-square test. The Lambda de Wilks test was applied for the multivariate analysis. p < 0.05 was considered significant. SPSS v.15 software for Windows (SPSS Inc, 2008) was used for the analysis.

Results

The study included 100 patients. The mean age was 39 years, and 86% were female. According to pre-BS interview results, all patients had made attempts to lose weight: 65% with a hypocaloric diet, 21% with liquid diets, and 10% with lifestyle diets. With regard to physical activity, 7% performed aerobics, 10% exercised with fitness equipment, 44% walked regularly and 38% were not engaged in any physical activity to lose weight. A solution had been sought from an herbalist by 43% and from a physician by 36%, with 20% seeking no advice. Table I shows the age, weight, height and BMI of the patients before the BS, showing significant differences between men and women except in BMI. According to the BMI values, patients presented obesity grade IV or extreme obesity.

Weight changes

After the intervention was a follow-up that shows the evolution of these parameters at 3, 6 and 12 months (table II). Significant differences (p < 0.001) in weight and BMI were found between sexes and between time points (3 vs. 6 months and 12 vs. 6 months).

Table II Weight and BMI at different time points (months)				
Sample	Men (n = 14) Women (86)			
Months	1	3	6	12
Weight (kg)	153.6 ± 25.5 ^a 130.3 ± 20 ^b	122.2 ± 2 ^a 106.8 ± 18 ^b	104.8 ± 17.7 ^a 93.4 ± 15 ^b	87.6 ± 17.2 ^a 81.7 ± 13 ^b
BMI (kg/m ²)	52.1 ± 8.1 ^a 51.3 ± 8.6 ^b	41.4 ± 7.4 ^a 42.0 ± 7.5 ^b	35.6 ± 5.8 ^a 36.8 ± 6.7 ^b	29.7 ± 5.5 ^a 32.2 ± 5.9 ^b

^a = Men ^b = Female.

Secondary complications

There was a follow-up of gastrointestinal secondary complications (e.g., diarrhea, constipation, vomiting, trouble swallowing and flatulence) throughout the clinical history after the intervention of these patients at 3, 6 and 12 months. A significant reduction (p < 0.001) over time was observed in the number of patients with diarrhea (from 71 to 21), trouble swallowing, (from 57 to 45) and vomiting (from 53 to 25). At one year after the BS, 58% tolerated a normal diet without restrictions, 28% did not tolerate bread, and 14% did not tolerate dry rice or white fish.

Comorbidities

Patients had a mean of 2.38 ± 2 comorbidities before the BS, with only 4 patients having no obesity-related comorbidities and 67 having more than one. Hyperlipemia was the most frequent comorbidity, followed by articular overload and hypertension. A significant reduction (p < 0.001) in comorbidities was found one year after the intervention (hyperlipemia from 68 to 6%, articular overload from 59 to 3%, hypertension from 48 to 2%, diabetes mellitus from 22 to 1 %, sleep apnea from 17% to 0%).

Quality of life

Table III lists NHP questionnaire results before and at one year after BS. Before the intervention, patients showed a major impairment of physical activity (energy), with no significant differences between sexes, and a positive correlation was found between this and weight and also with BMI (p < 0.001).

NHP results significantly differed (p < 0.001) between before and one year after the BS (table III). A significant correlation (p < 0.05) between mobility and weight was observed during the post-intervention period.

Table III Evolution of the QoL according to NHP before and at 1 yr after the BS		
	Pre-intervention	12 months
Energy	90.6 ± 16.4	23.6 ± 18.5**
Pain	72.7 ± 19.6	11.0 ± 7.7**
Sleep	81.0 ± 15.1	18.4 ± 11.9**
Social isolation	84.4 ± 20.6	18.6 ± 15.6**
Emotional Reactions	70.5 ± 21.2	13.6 ± 9.9**
Mobility	70.0 ± 20.2	12.8 ± 11.5**

**p < 0.05.

Table IV
Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS)

I. Weight loss

<i>Weight loss % of excess</i>	<i>number of patients</i>	<i>percentage</i>
Weing gain	0	0
0-24	6	6
25-49	48	48
50-74	38	38
75-100	8	8
Total	100	100

II. Medical condition

<i>Outcomes groups</i>	<i>Aggravated</i>	<i>Unchanged</i>	<i>Improved</i>	<i>One major resolved, others improved</i>	<i>All major resolved, others improved</i>	<i>Total</i>
Number of patients	3	7	3	6	81	100
Percentage	3	7	3	6	81	100

III. Quality of life (Moorehead ardelt)

<i>Quality of life</i>	<i>The same</i>	<i>More</i>	<i>Much more</i>
Self-esteem	13%	42%	45%
Physical	18.7%	22.5%	58.8%
Social	24.2%	27%	48.8%
Labor	11%	30%	59%
Sexual	24.2%	20%	53.8%

BAROS

BAROS test results in different areas were:

a) % excess weight loss (%EWL).

Table IV shows that 48% of patients lost 25-49% of excess weight and 38% of patients lost 50-74% of excess weight.

b) Medical conditions

Major comorbidities were resolved in 81% of patients with regard to QoL (table IV).

c) Quality of life (Moorehead-Ardelt).

Table IV shows the results of each of the areas studied in this part of the test. 89% of patients considered that the intervention had improved their possibilities of finding employment, and 87% reported an increase in their self-esteem. More than 80% of patients described improved physical activity and sexual relationships as a result of the surgery.

The BAROS test used to define success or failure of the intervention. Figure 1 shows the results of the surgery according to the score BAROS.

According to the total mean BAROS score, the outcome was considered "very good", can be seen in table V.

Discussion

Surgery is the optimal approach to the treatment of MO according to the North American Public Health Institute (NAPHI 1991), which stated that the results and benefits of surgery exceed its intrinsic risk.¹³

The study population had made major efforts to lose weight using different strategies without any success due to any improvement in eating habits, life style or compliance with psychological or medical treatment.¹⁶ Lack of success can also be attributed to an absence of nutritional education, aggressive and misleading com-

Table V
Total mean BAROS score

	<i>Points</i>
Weight loss	1.48
Medical condition	2.55
Quality of life	1.98
Total	6.01
Score BAROS	Very good

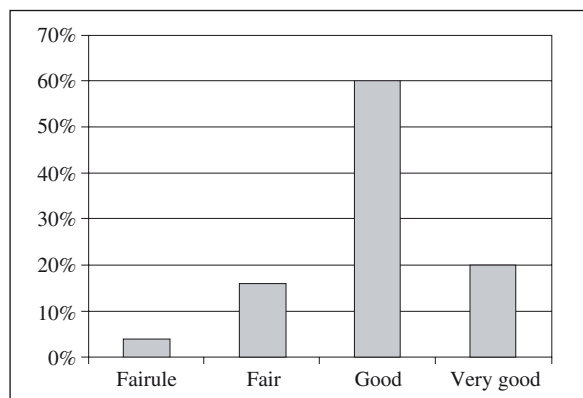


Fig. 1.—BAROS total score outcome.

mercial publicity campaigns and ineffective controls by official health bodies and the patient's rejection of medical assistance for a variety of reasons.¹⁷ Some of these reasons include: the relationship between obesity-overweight and health is not well-assumed, doctors not helping create enough strategies to overcome the overweight situation, long procedures to initiate the consultation, no medical follow-up for more than 6 months, and standard diets without continual monitoring.

Although obesity represents a major health problem, especially due to its comorbidities, it is also considered an aesthetic problem, since body image has acquired great importance in current, competitive societies and is promoted by advertising and economic interests. This has led to the increasing availability in the community of a wide variety of methods for losing weight, which are followed by numerous individuals with different income levels and risk factors.

This may explain why the present study population mainly comprises women. These findings, along with the mean age and BMI results, are in agreement with numerous previous studies.¹⁸⁻¹⁹

Surgeries with restrictive components cause dynamic changes in the size and shape of the stomach. As a result, some patients fail to comply with eating guidelines and require individualized monitoring²⁰⁻²¹ with detailed nutritional information to change eating habits and promote the selection of a diet appropriate to the technique applied and the postoperative stage. Some foods are more suitable than others. Thus, red meat is not tolerated as well as white meat,²²⁻²³ especially if large pieces are eaten, and the same is true for raw vegetables, fruit with peel and legumes.²¹ In the present study, the best tolerated foods were bread, dry rice, and fish.

Some post-surgical gastrointestinal complications (diarrhea, constipation, vomiting) are due to poor compliance with dietary guidelines.²⁰ Vomiting is produced by eating too fast, inadequate mastication of foods, mixing liquids with solids, consuming an amount that is larger than the gastric reservoir, or sometimes because of the intake of a novel food. Most of these problems markedly improve with appropriate re-education,

modification of food texture, and use of prokinetics.

Diarrhea is common after BS and is also caused by the type of food consumed, with the fat content being an important factor in its onset. A high percentage of the present patients had more than five episodes of diarrhea, which were reverted by re-education (table III). The outcomes of BS, the sole effective treatment in many cases should reflect its impact on associated comorbidities,²⁴ weight loss, and QoL.²⁵ With regard to comorbidities, we observed an improvement in diabetes type II and hypertension in 96% and 95% of affected patients, a marked decrease in lipid alterations and complete resolution of sleep apnea syndrome. These findings are in agreement with most previous studies.²⁶⁻²⁷ Psychological disorders are also present in the obese.²⁸ The social disadvantages resulting from prejudice against the obese can produce depression and loss of self-esteem,²⁹ worsening clinical symptoms. All of these factors have a negative effect on the patients' quality of life. In this study major changes were observed in areas related to emotional and social dimensions of quality of life. The social and psychological consequences of the aesthetic impact of obesity are evident.²⁹ In the SEEDO consensus of 2007³⁰ on the assessment of the overweight and obese, it was stated that obese people can suffer from major problems in relating to others.

Application of the Spanish version of the NPH questionnaire demonstrated a clear improvement in the QoL of these patients. Only "energy", which reflects the capacity for performing activities, showed a higher score with respect to the other dimensions. A correlation between "mobility" and weight was found ($p < 0.05$) after the surgery, indicating that patients still found difficulties in mobility, even when the patient had lost weight. However, the above results do not explain the improvements in QoL observed. According to our findings, the BAROS test appears to be more appropriate than the NPH for use in obese populations.

With regard to the percentage of excess weight loss, BAROS results showed a mean value of 60%. Dominguez-Diez *et al*³¹ obtained 45% EWL and 67% EWL at 6 and 12 months after surgery, respectively, and Marceau *et al*³² reported a 73% EWL at 4.5 years.

With regard to the comorbidities, we observed an acceptable reduction of weight at 1 year after the surgery, alongside a favorable outcome for obesity related comorbidities and a notable improvement in patients' perception of their health status.

Moorehead-Ardelt test results (BAROS) showed improvements in employment, self-esteem and physical activity in a high percentage of patients at 1 year, although 24.2% reported no change in their social and sexual relationships. In another study,²² improvements in self-esteem were reported by 94% of patients, in physical activity by 100%, in social life by 69%, in employment situation by 75% and in sexual relationships by 53%.

In the view of our group and many other researchers^{31-33,34} the combined mal-absorptive/restrictive technique satisfies the objectives of BS with a good balance between outcome and complications. It improves the QoL and associated comorbidity by achieving an adequate and sustained weight loss with an acceptable morbidity-mortality.

Conclusions

In addition to the BAROS being an easily applicable test, not only does it measure the quality of life of the patient but also the success of the intervention, being the health profile of Nottingham (NHP) a complement to measure quality of life related to health (CVRs). However, we suggest that it would be interesting to include some items that make reference to the food nourishment and digestive complications that tend to be present and that can indirectly skew the result of the test.

References

- OMS. La Asamblea Mundial de la Salud da un nuevo impulso a la promoción de la salud pública mundial. WHO; Ginebra, mayo, 2004.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of the obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-200.
- OMS. *Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N° 311*. Ginebra, 2006. In: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LL, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO 97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:441-5.
- Aranceta J, Serra L, Pérez C et al. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 460-6.
- Maggard M, Shugerman L, Suttrop M, Maglione M, Sugerhan HJ et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 547-53.
- Cánovas B, Sastre J, Neblett A, López-Pardo R, Abad S, Moreno G, López J. Técnicas en cirugía bariátrica: experiencia en 78 casos. *Nutr Hosp* 2006; 21: 567-72.
- Burgmer R, Petersen I, Burgmer M, Zwaan M, Wolf A and Herpertz S. Psychological Outcome Two Years after Restrictive Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2007; 17: 785-91.
- Nini E, Slim K, Scesa JL, Chipponi J. Évaluation de la chirurgie coelioscopique de l'obésité par le score BAROS. *Ann Chir* 2002; 127: 107-14.
- Estudio prospectivo Delphy. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (hipertensión, hiperlipemia y diabetes). Gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief. Madrid, 1999.
- Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg* 1998; 8: 487-99.
- Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, Niero M, Wiklund I, McKenna S. European Group for Quality of life, assessment and health measurement. European Guide to the Nottingham Health Profile. Brookwood Medical publication: Surrey, 1993.
- NIH Consensus Statement. *Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity* 1996; 9 (1): 1-20.
- Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 695-713.
- Alonso J, Prieto L, Anto JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Quality Life Res* 1994; 3: 385-93.
- Vogt T, Stevens V. Obesity Research: Winning the Battle, Losing the War. *Perm J* 2003; Summer 7: 11-20.
- Vásquez M, Pereira J, García P. Dietas de muy bajo contenido en calorías como sustitución de una comida en el contexto de una dieta hipocalórica para el tratamiento de la obesidad. *Supl Rev Esp Obes* 2005; 2: 68-73.
- González P, Gómez G, Arriagada G. Evaluación mediante score BAROS de los resultados del bypass gástrico en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Rev Chil Ci* 2006; 58: 365-70.
- Dymek MP, le Grange D, Neven K, Alverdy J. Quality of Life after Gastric Bypass Surgery: A Cross-Sectional Study. *Obes Res* 2002; 10: 1135-1142.
- Rubio MA, Moreno C. Implicaciones nutricionales de la cirugía bariátrica sobre el tracto gastrointestinal. *Nutr Hosp* 2007; 22: 124-34.
- Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RI. Nutritional Consequences of Weight-Loss Surgery. *Med Clin North Am* 2007; 91: 499-514.
- Fujioka K, MD. Follow-up of Nutritional and Metabolic Problems After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2005; 28: 481-484.
- McMahon M, Sarr M, Clark M, Gall M, Knoetgen J III, Service J et al. Clinical Management After Bariatric Surgery: Value of a Multidisciplinary Approach. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81 (10 suppl.): S34-S45.
- Papapietro K, Díaz G, Csentes A, Díaz J, Braguetho P, Burdiles P et al. Evolución de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad después de cirugía bariátrica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 511-516.
- González J, Gómez G, Arriagada G. Evaluación mediante score BAROS de los resultados del bypass gástrico en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Rev Chil Cir* 2006; 58: 365-370.
- Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003; 52: 1098-103.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade III) obesity and its metabolic complications: a three years study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3555-61.
- Guisado JA, Vaz FJ, López-Ibor J, Rubio MA. Eating behaviour in morbidly obese patients undergoing gastric surgery: differences between obese people with and without psychiatric disorders. *Obes Surg* 2001; 11: 576-80.
- Torquati A, Lutfi RE, Richards WO. Predictors of early-of life improvement after laparoscopic gastric bypass surgery. *Am J Surg* 2007; 193: 471-5.
- Salas-Salvador J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-96.
- Domínguez A, Olmedo F, Ingelmo A, Gómez M, Fernández C. Bypass biliopancreático. *Cir Esp* 2004; 75: 251-8.
- Marceau P, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Biron S. Malabsorptive obesity surgery. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1113-27.
- Baltasar A. Hand-sewn laparoscopic duodenal switch. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2007; 3: 94-96.
- Wolf AM, Falcone AR, Kortner B, Kuhlmann HW. BAROS: an effective system to evaluate the results of patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2000; 10: 445-450.

Original

Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male Wistar rats

M. E. Montano², V. Molpeceres¹, J. L. Mauriz¹, E. Garzo¹, I. B. M. Cruz³, P. González¹ and J. P. Barrio¹

¹Instituto de Biomedicina. Centro de Investigaciones Médicas en Red: Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), and Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de León. Spain. ²Universidade do Oeste do Estado de Santa Catarina. Xanxeré SC. Brazil. ³Centro de Ciências Naturais e Exatas, Ciências Biológicas. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria RS. Brazil.

Abstract

The effect of orally supplemented melatonin (MT) at 1 mg/kg bw for 4 weeks on feeding behavior of non-diabetic and diabetic male Wistar rats has been studied by computerized meal pattern analysis. Exogenous MT has a satiating effect in non-diabetic rats, but not in diabetic animals. The changes in feeding behavior induced by MT in non-diabetic animals are related to changes in meal frequency, size and duration leading to lower total food intake during the scotophase. MT administration to diabetic rats resulted in lower drinking time and higher faecal output, without further behavioral effects. We conclude that the notorious metabolic changes occurring in the streptozotocin-diabetic rat can overcome most of the underlying effects of MT supplementation. The possible MT usage for therapeutical purposes could benefit from the lack of behavioral alterations in diabetic animals.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:931-938)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4803

Key words: Diabetes. Feeding behavior. Feeding pattern. Melatonin. Rat.

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON MELATONINA SOBRE LA INGESTIÓN DE AGUA Y ALIMENTO EN RATAS WISTAR MACHO CON DIABETES EXPERIMENTAL

Resumen

Varias líneas de evidencia señalan a la melatonina (MT) como un importante factor en el complejo entramado de la regulación de la ingestión de alimento. Puesto que la secreción de MT aumenta en la rata con diabetes tipo I, y dada la importancia de MT en el tracto gastrointestinal, es interesante comprobar los efectos de MT sobre el alterado comportamiento ingestivo de estos animales. Se ha estudiado el efecto de la suplementación oral de MT (1 mg por kg de peso corporal y día) en la escotofase sobre el comportamiento ingestivo de ratas Wistar macho diabéticas y no diabéticas durante cuatro semanas mediante análisis de pautas de ingestión asistido por ordenador. La administración de MT exógena indujo un efecto de saciación en ratas no diabéticas, pero no en animales diabéticos. Los cambios en comportamiento ingestivo inducidos por MT en animales no diabéticos están relacionados con cambios en frecuencia, tamaño y duración de las comidas, con el resultado de una disminución de la ingestión total de alimento durante la escotofase. La administración de MT en ratas diabéticas originó una disminución del tiempo total de actividad dípica y aumento de la masa fecal durante la escotofase, sin otros cambios comportamentales significativos. Se concluye que los notables cambios metabólicos que tienen lugar en la rata con diabetes experimental inducida por estreptozotocina provocan cambios comportamentales más potentes que los ejercidos por la suplementación oral con MT. El posible uso terapéutico de MT podría beneficiarse de la falta de alteraciones comportamentales en animales diabéticos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:931-938)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4803

Palabras clave: Diabetes. Comportamiento ingestivo. Pautas de ingestión. Melatonina. Rata.

Correspondence: Juan Pablo Barrio Lera.
Departamento de Ciencias Biomédicas.
Universidad de León.
24071 León (Spain).
E-mail: jpbarl@unileon.es

Recibido: 5-V-2010.
1ª Revisión: 7-VIII-2010.
Aceptado: 9-IX-2010.

Introduction

Feeding behaviour is the final result of intricate relationships between central nervous system and peripheral tissues. Some aspects of feeding, such as meal size or satiety, seem to be mainly dependent on the interplay between general oropharyngeal sensations and the action of nutrients and peptidic and nervous signals from the gastrointestinal tract.¹ Several hormones seem to act as signals providing the link between feeding behaviour and long-term regulation of body weight and adiposity. Leptin, insulin and glucocorticoid levels are related to the energy stores, modifying the expression of neurotransmitters and neuromodulators of both orexigenic and anorexigenic nature in the hypothalamus and other brain regions, which are on the long run determinant of changes in feeding and energy expenditure.²

Melatonin (MT) is a most versatile and ubiquitous hormonal molecule produced not only in the pineal gland but also in various other tissues of invertebrates and vertebrates, particularly in the gastrointestinal tract (GIT). GIT mucosa, especially duodenal cluster unit and small bowel, is highly effective in the synthesis of MT.³ Pineal MT is responsible for the nocturnal rise in plasma level of this hormone, whereas daytime MT originates mainly from GIT.³

Peripheral MT levels and food intake are related.⁴ The comparison of pineal and GIT MT seems to provide evidence that pineal MT is secreted in a circadian way reaching maximal levels during the scotophase, while GIT production of MT shows episodic rises following food intake, with food deprivation resulting in an increase in tissue and plasma MT levels.⁴ *In vivo* and *in vitro* experiments have shown that MT inhibits GIT motor activity.⁵ At the same time, exogenous MT has been shown to delay gastric emptying, an effect possibly related to the establishment of vago-vagal inhibitory effects through interaction with vagal serotonin receptors.⁶

Several lines of evidence point to MT as an important factor within the complex framework of food intake regulation. Pineal gland and MT affect different metabolic functions via suprachiasmatic nuclei,⁷ which in turn are directly involved in feeding behaviour.⁸ Pineal MT has effects on the lateral hypothalamic area and ventromedial hypothalamus⁹ and can alter the circannual body weight and food intake rhythms in the rat.¹⁰

Experimental diabetes mellitus in rats is associated to a marked hyperglycaemia when the animals are fed diets based on standard chow including high amounts of carbohydrates and low levels of fat.¹¹ Experimental diabetes induced by streptozotocin causes hypophagia for a few days immediately after the treatment, followed by a continued hyperphagia and remarkable changes in feeding behaviour.¹¹⁻¹³ The diabetic hyperphagia has been described either by changes in feeding frequency, meal size, or a combination of both.^{12,13}

MT is known to have protective effects on diabetic

complications, either before or after the onset of diabetes.¹⁴ Given the likelihood that MT influences both gastrointestinal activity and feeding,^{3,4} albeit inconsistencies on food intake changes found in previous studies,^{15,16} this study was conducted with the aim to ascertain possible alterations in feeding behaviour induced by MT supplementation in non-diabetic and diabetic animals through computerized feeding pattern analysis.

Methods

Animals

Male Wistar rats were used, ranging 175-190 g body weight (Charles River, Barcelona, Spain), kept under controlled conditions of temperature (22-25 °C), relative humidity (50-60%), and 12-hour photoperiod starting at 8:00 am. The animals were housed on adjacent metabolism cages (Tecniplast Gazzada, Varese, Italy), providing free access to drinking water, and a standard chow (table I) was daily provided *ad libitum* within 15 minutes after the photophase started. All study protocols were reviewed and approved by the University of León Animal Care Committee and were in accordance with the indications of the current Spanish and European laws (1201/2005 and EU Directive 86/609/CEE).

Experimental design

After seven days of acclimation, the animals were assigned one of the following experimental groups:

- Group C: Control (untreated) pancreatic-normal animals. These were given standard chow and drinking water *ad libitum*.

Table I
Composition of the standar rat chow

Component	Mass percent
Crude protein	17.62%
Fat	2.50%
Cellulose	4.05%
Ashes	4.38%
Starch	43.30%
Calcium	0.66%
Phosphorus	0.49%
Sodium	0.14%
Moist	10.54%
Lysin	0.85%
Methionin	0.29%
Vitamin A	7,500 U/L
Vitamin D	1,500 U/L
Energy density	2,700 kcal/kg

- Group CM: Control animals were administered 1 mg/kg bw MT in the drinking water.
- Group D: Diabetic animals. These were given standard chow and drinking water *ad libitum*.
- Group DM: Diabetic animals were given 1 mg/kg bw MT in the drinking water.

MT solutions were prepared using ethanol as primary solvent. Final ethanol concentration in the drinking water was 0.1%. Untreated animals received drinking water including 0.1% ethanol.

MT administration was carried out along four weeks. MT-supplemented drinking water was daily provided within 15 minutes before the beginning of the scotophase until the next photophase, when all animals were given unsupplemented drinking water. Estimation of the effective MT amount to be taken by the animals was made daily after measuring the water intake during the previous scotophase by untreated animals. The reason of using a MT dosage of 1 mg/kg body weight was made after a previous acceptability study using a standard two-bottle test with 0.1, 1, and 5 mg/ml MT in drinking water against unsupplemented water. Only the higher dose showed significantly less preference (data not shown).

Diabetes mellitus induction

Rats were made diabetic by intraperitoneal administration of a single dose of 60 mg/kg bw streptozotocin. Glycaemia control was carried out using blood samples from the tail applied to commercial test strips (Glucostix, Bayer Diagnostics, Madrid, Spain). Diabetes was considered to be fully established when blood glucose levels exceeded 400 mg/100 ml.

Feeding behavior analysis

Food and water intake data were collected during the 4 weeks of the experimental period. The first five days after diabetes was developed were not included in the data analysis since diabetic hyperphagia was found not to be fully established. Animals were also weighed weekly during the morning maintenance schedule.

Food and water intake were recorded daily using a semiautomatic system (TSE Systems GmbH, Bad Homburg, Germany). Each cage had one food sensor and one water sensor fitted on the lid, with trays beneath to collect spillage.

The proprietary software controlling the TSE hardware can record data using a minimum of 8 seconds averaging, through a multiplexed modified parallel port, and needs a previous estimate of the minimum inter-meal interval (IMI) in order to export meal lists. Following previous studies,¹⁷ the IMI value used was set at 5 min. Because of this limitation, no frequency distributions of intake intervals¹⁸ could be performed,

since the attempts made gave out frequency distributions with a large number of intervals that were multiples of 300, and shorter number of intervals that were assumed to be the result of the data input averaging process.

Nevertheless, we obtained meal lists including animal identification, substance (pellets or water), date and time of the start of both recording session and meals, as well as meal size, duration, and post-meal interval. These data were imported into Statistica v7.1 (Statsoft Inc., Tulsa OK, USA) data files. A number of tailored routines within Statistica allowed us to obtain standard feeding behaviour parameters for food and water intake considering either photophase or scotophase periods of the day. The parameters analyzed were MF (meal frequency, defined as the number of intake episodes per period), TI (total intake, amount of food/water ingested per period), ID (intake duration, sum of the duration of all intake episodes per period), MS (meal size, mean amount of food/water ingested per intake episode and period), and MD (meal duration, mean duration of food/water intake episodes per period).

Tissue collection

Once the experimental period was over, animals were killed at 10:00 am after being weighed and anaesthetized using 50 mg/kg bw sodium pentobarbital in saline until plantar and palpebral reflexes were extinguished. Heparinized carotid blood samples were taken. The whole liver was dissected and immediately frozen by liquid-nitrogen immersion. Frozen liver and blood plasma were stored at -80 °C until needed for analytical determinations.

Analytical determinations

Plasma glucose levels were estimated by the glucose oxidase method using a commercially available kit (Boehringer Mannheim S.A., Barcelona, Spain). Hepatic glycogen content was determined as the difference between free glucose from homogenized liver and total glucose as obtained by digestion with amyloglucosidase.¹⁹

Statistical procedures

Data analysis was performed using Statistica v8. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was performed to analyse feeding behavior parameters, assuming time (days) as the repeated-measures variable. One-way ANOVA was used for metabolic parameters. *Post-hoc* group comparisons were carried out using the Newman-Keuls test. Results were expressed as mean and standard error for each parameter.

Table II
Plasma glucose levels (GLC) at the beginning (week 0) and at the end (week 4) of the experiment, and body weight, liver weight, and liver glycogen content at the end of the experiment

Group	GLC (week 0) (mg/dl)	GLC (week 4) (mg/dl)	Body weight (g)	Liver weight (g)	Liver glycogen (mg/g tissue)
D	503.67 ± 23.18*	585.67 ± 11.67*	188.00 ± 20.84*	7.50 ± 0.42*	24.02 ± 2.21*
DM	469.33 ± 35.90*	585.67 ± 3.76*	200.00 ± 11.37*	8.94 ± 0.44**	36.13 ± 2.64**
C	155.35 ± 5.15	150.26 ± 12.44	339.50 ± 30.50	11.09 ± 0.62	66.54 ± 3.03
CM	142.80 ± 10.22	163.50 ± 22.18	333.50 ± 45.50	11.93 ± 1.14	74.91 ± 1.21*

Mean ± S.E.M. n = 4 in each group.

*P < 0.05 compared to C. **P < 0.05 compared to D.

Results

Metabolic aspects of MT supplementation on diabetic rats

Typical signs of diabetes appeared shortly after streptozotocin administration in the rat, including polyphagia, polydipsia and polyuria. Following a two-day period of hypophagia after hyperglycemia was established, we found +37% and +456% change in food and water intake, respectively (tables III and IV). table II shows plasma glucose levels at the beginning and the end of the study, as well as liver glycogen levels for the different experimental groups; diabetic rats showed a significant degree of hyperglycaemia (+225%) when compared to control animals. Glycaemia was not significantly changed as a result of MT supplementation. Liver glycogen levels were significantly lower in diabetic animals than in controls. MT supplementation provided a certain degree of reversal, the values being significantly higher than unsupplemented diabetic rats and significantly lower than con-

trol levels. MT was also shown to increase the liver glycogen levels in control rats.

At the beginning of our observations, all experimental groups had animals with similar body weight (175-190 g). After four weeks of treatment, control rats (group C) showed a significant increase in body weight (table II), with lack of significant differences in body weight of diabetic rats (groups D and DM). Liver weight was significantly lower in diabetic groups when compared to group C, but MT supplementation induced a significant increase relative to group D. MT had no effects on either body weight or total liver weight in non-diabetic animals.

Feeding behaviour parameters

Separate repeated-measurements ANOVA were performed for food and water intake on 18 records for each of the experimental groups C (control rats), CM (control MT-supplemented rats), D (diabetic rats) and DM (diabetic MT-supplemented rats). The record

Table III
Meal frequency, total intake, total intake duration, meal size, meal duration, and faecal mass according to phase (scotophase, photophase) and group (D, DM, C, CM). Least squares mean values of food intake parameters obtained through repeated-measures ANOVA for each parameter with 18 repeat levels (n = 4)

		Meal frequency	Total intake (g)	Total intake duration (min)	Meal size (g)	Meal duration (min)	Faecal mass (g/12 h)
Scotophase	D	24.74*	34.24*	238.01*	1.44*	9.90*	1.24*
	DM	22.50*	34.70*	208.84*	1.78*	9.65*	1.90**
	C	8.89	21.57	32.72	3.05	3.66	4.81
	CM	13.44*	15.41*	67.25*	1.31*	5.40*	4.46
Photophase	D	7.61	7.25	51.94*	0.97	7.19*	0.72*
	DM	7.90	9.99	57.64*	1.42	8.42*	0.65*
	C	5.13	8.68	21.58	2.22	3.73	2.38
	CM	6.19	4.52	26.00	0.78	4.49	2.16
s.e.m.		1.08	1.82	12.54	0.31	0.90	0.12

*significantly different from C group in their corresponding phase (p < 0.05).

**significantly different from D group in their corresponding phase (p < 0.05).

Table IV
Meal frequency, total intake, total intake duration, meal size, meal duration, and urine output according to phase (scotophase, photophase) and group (D, DM, C, CM). Least squares mean values of water intake parameters obtained through repeated-measures ANOVA for each parameter with 18 repeat levels (n = 4)

		Meal frequency	Total intake (g)	Total intake duration (min)	Meal size (g)	Meal duration (min)	Urine output (ml/12 h)
Scotophase	D	33.48*	123.20*	192.54*	3.80*	6.40*	104.6*
	DM	37.65*	139.34*	176.14*	3.75*	4.71 [#]	108.9*
	C	20.63	24.04	70.59	1.14	3.27	9.81
	CM	16.81	17.98	54.22	1.27	3.16	7.28
Photophase	D	23.41*	42.73*	106.64*	1.93*	4.36*	46.6*
	DM	22.40*	50.60*	82.61*	2.29*	3.69*	42.4*
	C	7.35	5.80	17.62	0.87	1.75	6.1
	CM	5.57	5.86	16.18	0.89	1.81	6.13
s.e.m.		2.1	9.38	11.88	0.25	0.41	5.42

*significantly different from C group in their corresponding phase ($p < 0.05$).

[#]significantly different from D group in their corresponding phase ($p < 0.05$).

selection was made on the basis of the absence of missing data in any of the groups either by human or power failures. Tables III and IV summarize the results obtained.

As shown in tables III and IV, diabetes induced significant increases in all feeding behavior parameters, both in food and water intake, mostly during the scotophase, with the exception of a significantly decrease in food meal size. We observed that MT supplementation, both in photophase and scotophase, did not alter feeding parameters on diabetic rats, with the exception of meal duration for water intake in scotophase (table IV). However, in non-diabetic rats MT lead to lowered total food intake and food meal size, while increasing meal frequency and meal duration for food intake (table III) during the scotophase. The relationship between meal frequency, meal size, and meal duration changes induced by MT supplementation in non-diabetic rats is summarized in figure 1. MT increases total food intake by increasing meal frequency while decreasing meal size. These changes are not observed during the photophase.

Discussion

Metabolic aspects of MT supplementation on diabetic rats

Similarly to other authors,²⁰ liver glycogen was significantly decreased in diabetic rats. Hyperglycaemia is known to promote non-enzymatic glycosilation as well as protein and lipid oxidation, leading to increasing levels of nitric oxide (NO) in diabetes.²¹ Since NO can inhibit liver glycogen synthesis,²² it could explain the lower liver glycogen levels found in our study. MT is able to inhibiting NO production in different tis-

sues,^{23,24} and therefore this effect could contribute to the observed change in carbohydrate metabolism. Contrarily to other studies where MT has been observed to decrease plasma glucose concentration either administered before^{25,26} or after²⁷ the onset of diabetes, in our study MT supplementation did not induce significant glycemia changes in streptozotocin-induced diabetic rats, a fact that may be related to the different MT concentrations and/or administration method used. Studies have been made using 200 µg/kg i.p. MT in rats,^{27,28} while others have administered 5 mg/kg/day MT intragastrically in mice.²⁶ However, Sudnikovich et al.²⁴ injected 10 mg MT/kg body weight (i.p.) at the beginning of the photophase and could not find hypoglycemic effects on streptozotocin-diabetic Wistar rats. In our study, ca. 1 mg/kg bw MT was administered as a drinking-water supplement firstly because this method implied no animal handling, which is important in the study of spontaneous feeding behaviour, and secondly since we were interested in having an insight on how MT could have effects at GI level in a more

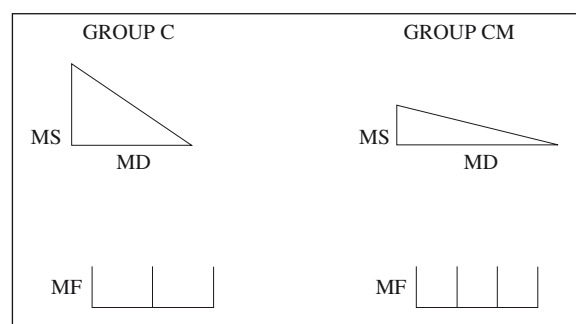


Fig. 1.—MT-induced changes in meal size (MS), meal duration (MD) and meal frequency (MF) for food intake in non-diabetic Wistar rats during scotophase. MT treatment decreases MS and increases MD and MF.

prolonged way, rather than acutely by i.p. administration. On the other hand, treatment of alloxan-diabetic rats with 200 ug/animal MT either orally or i.p. was unable to decrease hyperglycaemia.²⁸ When MT is administered before the induction of the diabetic condition, MT is probably preventing the complete destruction of the pancreatic islets. However, in our study MT was given after development of diabetes, when beta-cells had already been irreversibly damaged by STZ.²⁹ Strain differences might also conceivably alter MT effects on hyperglycaemia: Sprague-Dawley rats have been shown to be more susceptible to streptozotocin-induced diabetes than Wistar rats.³⁰ Anwar & Meki²⁷ used Sprague-Dawley rats, while Wistar rats have been used in the present study.

Non-diabetic rats drinking MT-supplemented water showed greater liver glycogen levels than untreated animals, in agreement with data from other authors³¹ that administered MT i.p. at 0.5 g/kg bw. However, this result does not agree with other observations³² where MT was administered at 4 g/kg bw in the drinking water for 26 weeks. Liver carbohydrate utilization has been shown to be increased in rats treated with continuous-release MT implants.³³ The effect of MT on carbohydrate metabolism in experimental animals is still controversial.³²

Food intake in diabetic animals

Our results show a significant increase in meal frequency, total food intake and duration, and meal duration in diabetic vs. non-diabetic rats during the scotophase. Meal size was shown to decrease only during the scotophase. In our study, diabetic animals ate 37% more food daily than controls, being the starch content in the diet 433 g/kg; this is in agreement with former observations that diabetic rats given high-carbohydrate diet (570 g/kg starch, 70 g/kg cellulose) ingested 40% more food daily than control and diabetic animals fed on a isocaloric low-carbohydrate diet (250 g/kg starch, 250 g/kg cellulose).¹¹ Former meal pattern studies showed increases in total intake, meal frequency, meal size and meal duration in streptozotocin-diabetic rats.^{12,13} Albeit differences in meal pattern criteria, our results partly confirm these observations, with the notorious exception of food meal size, which is significantly decreased in diabetic animals with respect to controls. Meal size was shown to increase in previous studies¹³ using 45-mg pellets. However, repeated exercise made by the diabetic rat in order to feed has been pointed out as leading to decreased meal size.³⁴ The amount of feeding work involved in our study could be significant since the animal had to enter a short feeding tunnel and turn his head to scratch larger, hanged pellets; further, and it is known that salivary secretion is depressed in the diabetic rat.³⁵ We also found significantly increased meal frequency both for food intake and drinking activity; this showed up as a trend in the

studies by Smith (1991)¹² and Vanderweele (1993),¹³ and so it has to be added to the increased meal duration to characterize the diabetic hyperphagia.

Effect of MT supplementation on feeding behavior parameters

There seems to be no studies in the literature relating feeding behavior and MT supplementation in experimentally-induced diabetes. In this work we found no significant effects of scotophase-supplemented MT on the overall feeding behavior in diabetic animals. Even when it has been found that streptozotocin-induced diabetes is associated with increased pineal MT synthesis,³⁶ an extra MT supplementation at the nocturnal phase does not alter feeding behavior. However, there was a trend for water intake to be enhanced by MT, and concomitantly an increase in daily wet faecal mass was observed. These observations are in sharp contrast with the effect of MT on the feeding behavior parameters of non-diabetic rats during the scotophase, where it increased total food intake duration, meal frequency and meal duration while decreased total food intake and meal size for food intake but not for water intake (tables III and IV). Former studies reported the absence of effect of MT on total food intake after 12-weeks oral MT supplementation.¹⁶ This observation has not been confirmed in this study on a shorter time range, and the effects observed on meal frequency, duration and size are suggestive of deeper effects of MT. There is evidence that leptin produced by adipose tissue has a long-term role in regulating energy stores and body weight,³⁷ while gastric leptin acts as a satiety signal in the short-term control of food intake.³⁸ However, ghrelin, the orexigenic hormone produced by the stomach, has a stimulatory effect on food intake.³⁹ MT seems to have opposite effects on the circulating levels of leptin and ghrelin. Circulating ghrelin levels have been shown to be decreased in a number of studies in MT-treated animals.⁴⁰ On the other hand, chronic MT administration is able to increase plasma leptin levels,⁴¹ and leptin is more potently reducing meal frequency than meal size in the rat.⁴² All these effects are compatible with the observed reduction in meal size and increase in meal duration in non-diabetic animals. Moreover, the fact that the feeding behavior changes have been found only in the scotophase, at the time exogenous MT was administered, gives support to an effect of GIT MT on feeding behavior. No carry-over effects of MT during the photophase seem to have been taken place.

We observed a trend for orally-supplemented MT increasing water intake in diabetic animals. At the same time, the average duration of drinking episodes was significantly decreased in MT-supplemented diabetic rats. These observations could be in agreement with several reports that MT is able to decrease plasma levels of vasopressin (VP) in the Syrian hamster⁴³ and the rat.⁴⁴ However, aminopeptidase enzyme activities

(with VP as a substrate) are decreased in hypothalamus in the streptozotocin-diabetic rat, and it could lead to increases in VP levels.⁴⁵ In any case, non-diabetic MT-treated rats clearly do not follow that water-intake increase trend. MT administration before meals is able to decrease the frequency of the irregular spiking activity of migratory motor complex while inducing a preprandial-like motor pattern.⁴⁶ On the other hand, the diabetic rat shows significant delayed stomach to caecum transit time⁴⁷ albeit small intestine and caecum size and length are normal.⁴⁸ Gastrointestinal MT could be involved in these apparent contradictory effects of MT on water intake, as suggested by the significantly higher faecal mass output in MT-supplemented diabetic rats: the decreased water reabsorption could be ultimately responsible of their increased water intake trend. However, MT synthesis has been found to be enhanced in the streptozotocin-diabetic rat, at least at pineal level,³⁶ suggestive of an interplay between MT and insulin, so that more studies are needed to further clarify the effect of MT supplementation on energy metabolism. The dichotomy of feeding behavior changes comparing non-diabetic and streptozotocin-diabetic male rats upon MT supplementation is indicative of profound metabolic/behavioral rearrangements triggered by the lack of insulin that MT cannot overcome. On the experimental conditions used in this work, no translatable therapeutic implications could be inferred from MT supplementation.

Concluding remarks

This work has revealed increased meal frequency both for food and water intake in diabetic animals, as well as increased meal duration, as behavioral contributors to the hyperphagia in STZ-induced diabetes. We have found a satiating effect of MT in non-diabetic rats, an effect that has not been replicated in diabetic animals. The changes in feeding behavior induced by MT in non-diabetic animals during the scotophase are related to changes in meal frequency, size and duration leading to lower total food intake. MT administration to diabetic rats did translate in lower drinking time and higher faecal output, without further behavioral effects. The satiating effect of MT supplementation during 4 weeks has not apparently continued in longer studies.¹⁶ Since streptozotocin-diabetic rats failed to show MT alterations, probably the notorious metabolic changes occurring as a consequence of diabetes are able to overcome most of the underlying effects of MT supplementation. MT has been recently approved by the European Medicines Agency (EMA) against sleeping disorders in humans at least 55-year old;⁴⁹ further MT usage for therapeutical purposes could benefit from the lack of behavioral alterations in diabetic animals. A word of caution should be incorporated into the potential use of MT in the elderly since there could be gastrointestinal alterations leading to changes in food intake.

Acknowledgements

This work has been partly supported by grant PHB2007-0025, Ministerio de Educación y Ciencia, Spain.

References

1. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: Endocrine responses. *Appetite* 2000; 34: 206-13.
2. Sahu A. A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-20.
3. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Czesnikiewicz-Guzik M et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 381-405.
4. Bubenik GA. Gastrointestinal Melatonin. Localization, Function, and Clinical Relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 42: 2336-48.
5. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 97-103.
6. Kasimay O, Cakir B, Devseren E, Yegen BC. Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 543-53.
7. Cardinali DP, Vacas MI, Keller-Sarmiento MI, Etchegoyen GS, Pereyra EN, Chuluyan HE. Neuroendocrine integrative mechanisms in mammalian pineal gland: effects of steroid and adenohipophysial hormones on melatonin synthesis in vitro. *J Steroid Biochem* 1984; 83: 107.
8. Nakagawa H, Nagai K, Kida K, Nishio T. Control mechanisms of circadian rhythms of feeding behavior and metabolism influenced by food intake. In: Suda H, Hayaishi O, Nakagawa H, editors. Biological rhythms and their central mechanisms. Amsterdam:Elsevier-North Holland Press; 1979, pp. 283-294.
9. Brooks CM, Ishikawa T, Koizumi K. Autonomic system control of the pineal gland and the role of this complex in the integration of body function. *Brain Res* 1975; 87: 181-90.
10. Peschke D, Peschke E, Mess B. Circannual rhythm and increase of body weight and food intake in the young Wistar rat following pinealectomy and ganglionectomy. *Neuroendocrinol Lett* 1987; 9: 321-7.
11. Granneman JG, Stricker EM. Food intake and gastric emptying in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am J Physiol* 1984; 247: R1054-R-1061.
12. Smith JC, Gannon KS. Ingestion patterns of food, water, saccharin and sucrose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiol Behav* 1991; 49: 189-99.
13. Vanderweele DA. Insulin and satiety from feeding in pancreatic-normal and diabetic rats. *Physiol Behav* 1993; 54: 477-85.
14. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res* 2002; 32: 225-30.
15. Angers K, Haddad N, Selmaoui B, Thibault L. Effect of melatonin on total food intake and macronutrient choice in rats. *Physiol Behav* 2003; 80: 9-18.
16. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000; 141: 487-97.
17. Clifton PG. Meal patterning in rodents: psychopharmacological and neuroanatomical studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2000; 24: 213-22.
18. Tolkamp BJ, Kyriazakis I. To split behaviour into bouts, log-transform the intervals. *Anim Behav* 1999; 57: 807-17.
19. Keppler CA & Decker K. Glycogen determination with amyloglucosidase. In: Bergmeyer HU, editor. Methods in Enzymology. New York:Academic Press; 1974, pp. 1127-1131.

20. González E, Rosello-Catafau J, Jawerbaum A, Novaro V, Gómez G, Gelpi E, et al. Influence of nitric oxide synthase and kinin antagonists on metabolic parameters in chronic streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Prostaglandins* 1997; 53: 321-36.
21. Stadler K, Jenei V, Von Bolcschazy G, Somogyi A, Jakus J. Increased nitric oxide levels as an early sign of premature aging in diabetes. *Free Rad Biol Med* 2003; 35: 1240-51.
22. Sprangers F, Sauerwein HP, Romijn JA, van Woerkom GM, Meijer AJ. Nitric oxide inhibits glycogen synthesis in isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1998; 330: 1045-9.
23. Escames G, León J, Macías M, Khaldy H, Acuña-Castroviejo D. Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats. *FASEB J* 2003; 17: 932-4.
24. Sudnikovich EJ, Maksimchik YZ, Zabrodskaia SV, Kubyshin VL, Lapshina EA, Bryszewska M et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 569: 180-7.
25. Montilla López P, Vargas JF, Tunez I, Muñoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998; 25: 94-100.
26. Abdel-Wahab MH, Abd-Allah ARA. Possible protective effect of melatonin and/or desferrioxamine against streptozotocin-induced hyperglycaemia in mice. *Pharmacol Res* 2000; 41: 533-7.
27. Anwar MM, Meki AMA. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol A* 2003; 135: 539-47.
28. Sailaja Devi MM, Suresh Y, Das UN. Preservation of the antioxidant status in chemically-induced diabetes mellitus by melatonin. *J Pineal Res* 2000; 29: 108-15.
29. Baydas G, Yilmaz O, Celik S, Yasar A, Gursu MF. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res* 2002; 33: 515-9.
30. Ojio K, Kitamura H, Shimada T, Nakamura M. A morphometrical study of the postnatal development of rat pancreatic islets, with special regard to the differences between Wistar and Sprague-Dawley strains. *Kaibogaku Zasshi* 1993; 68: 190-203.
31. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci* 2000; 66: 153-60.
32. Markova M, Adamekova E, Bojkova E, Kubatka P, Kassayova M, Ahlersova E et al. Effect of low-dose chronic melatonin administration on metabolic and hormonal variables in young laboratory rats. *Acta Vet Brno* 2004; 73: 445-53.
33. Mustonen AM, Nieminen P, Hyvarinen H. Effects of continuous light and melatonin treatment on energy metabolism of the rat. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 716-23.
34. De Castro JM, Balagura S. Relationship between endogenous, natural feeding patterns and body composition in the rat. *Physiol Behav* 1975; 15: 635-9.
35. Anderson LC. Effects of diabetes and dietary manipulation on rat parotid gland secretory response to sympathetic nerve stimulation. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1991; 98: 363-6.
36. Peschke E, Wolgast S, Bazwinsky I, Ponicke K, Muhlbauer E. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes. *J Pineal Res* 2008; 45: 439-48.
37. Kalra SP, Ueno N, Kalra PS. Stimulation of appetite by ghrelin is regulated by leptin restraint: peripheral and central sites of action. *J Nutr* 2005; 135: 1331-5.
38. Pico C, Oliver P, Sánchez J, Palou A. Gastric leptin: a putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr* 2003; 90: 735-41.
39. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
40. Mustonen AM, Nieminen P, Hyvarinen H. Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels. *Endocrine* 2001; 16: 43-6.
41. Baltaci AK, Mogulkoc R. Pinelectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta Biol Hung* 2007; 58: 335-43.
42. Zorrilla EP, Inoue K, Valdez GR, Tabarin A, Koob GF. Leptin and post-prandial satiety: acute central leptin more potently reduces meal frequency than meal size in the rat. *Psychopharmacology* 2005; 177: 324-35.
43. Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, Kennedy CM. Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Pineal Res* 1992; 13: 49-59.
44. Juszczak M, Boczek-Leszczak E, Stempniak B. Effect of melatonin on the vasopressin secretion as influenced by tachykinin NK-1 receptor agonist and antagonist: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 829-43.
45. Zambotti-Villela L, Yamasaki SC, Villarreal JS, Murena-Nunes C, Silveira PF. Prolyl, cystyl and pyroglutamyl peptidase activities in the hippocampus and hypothalamus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Peptides* 2007; 28: 1586-95.
46. Merle A, Delagrè Ph, Renard P, Lesieur D, Cuber JC, Roche M et al. Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist S 22153. *J Pineal Res* 2000; 29: 116-24.
47. Chesta J, Debnam ES, Srai SK, Epstein O. Delayed stomach to caecum transit time in the diabetic rat. Possible role of hyperglucagonaemia. *Gut* 1990; 31: 660-2.
48. Kim WK, Chung MK, Kang NE, Kim MH, Park OJ. Effect of resistant starch from corn or rice on glucose control, colonic events, and blood lipid concentrations in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 166-72.
49. European Medicines Agency (2008) EPARs for authorised medicinal products for human use.

Original

Effects of a balanced energy and high protein formula diet (Vegestart complet[®]) vs. low-calorie regular diet in morbid obese patients prior to bariatric surgery (laparoscopic single anastomosis gastric bypass): A prospective, double-blind randomized study

M. A. Carbajo¹, M.^a J. Castro¹, S. Kleinfinger², S. Gómez-Arenas¹, J. Ortiz-Solórzano¹, R. Wellman², C. García-Ianza¹ and E. Luque³

¹Center of Excellence for the Study and Treatment of the Morbid Obesity. Campo Grande Hospital. Valladolid. Spain. ²ABC Medical Center. México D.F. México. ³National Medical Center "Siglo XXI" IMSS. México D.F. México.

Abstract

Objective: Bariatric surgery is considered the only therapeutic alternative for morbid obesity and its comorbidities. High risks factors are usually linked with this kind of surgery. In order to reduce it, we consider that losing at least 10% of overweight in Morbid Obese (MO) and a minimum of 20% in Super- Obese patients (SO) before surgery, may reduce the morbidity of the procedure.

The aim of our study is to demonstrate the effectiveness and tolerance of a balanced energy formula diet at the preoperative stage, comparing it against a low calorie regular diet.

Method: We studied 120 patients divided into two groups of 60 each, group A was treated 20 days prior to bariatric surgery with a balanced energy formula diet, based on 200Kcal every 6 hours for 12 days and group B was treated with a low calorie regular diet with no carbs or fat. The last eight days prior to surgery both groups took only clear liquids.

We studied the evolution of weight loss, the BMI, as well as behavior of co-morbidities as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose controls and tolerance at the protocol.

Results: The study shows that patients undergoing a balanced energy formula diet improved their comorbidities statistically significant in terms of decrease in weight and BMI loss, blood pressure and glucose, compared to the group that was treated before surgery with a low calorie regular diet. Nevertheless both groups improving the weight loss and co-morbidities with better surgical results and facilities.

EFFECTOS DE UNA DIETA-FORMULA NORMOCALÓRICA E HIPERPROTEICA (VEGESTART COMPLET[®]) VS DIETA NORMAL BAJA EN CALORIAS EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA COMO PREPARACION A CIRUGÍA BARIÁTRICA (BYPASS GÁSTRICO LAPAROSCÓPICO DE UNA ANASTOMOSIS): ESTUDIO PROSPECTIVO DOBLE CIEGO ALEATORIZADO

Resumen

Objetivos: La cirugía bariátrica es considerada la única alternativa terapéutica para el control de la obesidad mórbida y sus co-morbididades. Dada la complejidad, gravedad y dificultades de estos pacientes, todo lo que hagamos para disminuir los riesgos peri-operatorios debe ser considerado como muy beneficioso para ellos. De este modo consideramos que una disminución como mínimo del 10% en el exceso de peso en los Obesos Mórbidos (OM) y un 20% en los Super-Obesos (SO), antes de la cirugía, puede mejorar los resultados y disminuir la morbilidad del procedimiento.

El objetivo de nuestro estudio es demostrar la eficiencia y tolerancia de una dieta-fórmula hiperproteica y normocalórica como preparación preoperatoria, comparándola con una dieta hipocalórica de comida habitual.

Métodos: De forma prospectiva y aleatorizada, se estudiaron 120 pacientes divididos en dos grupos de 60 cada uno. Las dietas se administraron 20 días previos a la cirugía. Al primer grupo (A), se le aplicó una dieta-fórmula hiperproteica y normocalórica en bricks, conteniendo 200 kcal cada 6 horas durante los primeros 12 días y al segundo grupo (B), una dieta hiperproteica normal sin carbohidratos o grasas.

Los últimos 8 días previos a la cirugía se dieron solamente líquidos claros en ambos grupos.

El análisis se efectuó sobre la evolución del peso, del IMC, de la presión arterial y de los niveles de glucemia, así como de la tolerancia al procedimiento.

Resultados: El estudio demostró que los pacientes pertenecientes al grupo A, mejoraron de forma estadísticamente significativa tanto en la pérdida de peso y del IMC, como de las co-morbididades estudiadas, frente a los pacientes que integraron el grupo B. Aunque en todo el conjunto, ambos grupos obtuvieron pérdida de peso preoperatoria y mejoría en sus co-morbididades.

Correspondence: Miguel A. Carbajo.
Centro de Excelencia para el Estudio y Tratamiento de la Obesidad.
C/ Estación, 12; 1.º Dcha.
47004 Valladolid (Spain).
E-mail: doctorcarbajo@obesos.info / www.obesos.info

Recibido: 21-VI-2010.
Aceptado: 21-VII-2010.

Conclusion: A correct preparation of the Morbid Obese patients prior of surgery can reduce the operative risks improving the results.

Our study show that the preoperative treatment with a balanced energy formula diet as were included in our protocol in patients undergoing bariatric surgery improves statistical better their overall conditions, lowers cardiovascular risk and metabolic diseases that the patients with regular diet alone.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:939-948)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4864

Key words: *Preoperative weight loss. Low calorie diet. Morbid obesity. Bariatric surgery. Laparoscopic single anastomosis. Gastric bypass.*

Introduction

For the last couple of decades obesity has been one of the largest health issues in the world, especially in developed countries. It is a major risk factor for the appearance of chronic diseases such as type II diabetes, high blood pressure, sleep apnea, fat liver, dyslipidemia, cardiovascular diseases, and many types of cancer. It also has major economical, psychological and social implications that notably affect life expectancy and quality of life in obese people, specifically in the morbidly and super morbidly obese.

Nowadays, bariatric surgery is considered the only therapeutic alternative for morbid obesity and its co-morbidities, when other strategies had failed. Likewise we have known that this kind of patients have higher incidence of difficulties and complications in both perioperative and postoperative processes. The morbid status and co-morbid conditions imply an aggressive inflammatory tissue response damaging the normal organ function and the excess of intra-abdominal fat increase the technical problems jeopardizing the safety and results of the surgical response.

The relationship between weight reduction and improvement of risk factors and associated co-morbidities is well known. By losing, at least, 10% of their overweight improves cardiovascular risk and co-morbidities;¹ also decreases visceral fat, above all the hepatic steatosis and liver volume.^{2,3} This conditions can reduce surgical time, potential difficulties and complications (both surgical and anesthetics), probably less blood loss and shorter hospital stay. Recently, an "Evidenced-based Assessment of preoperative weight loss in bariatric surgery" has been published, concluding that weight loss before surgery will drastically reduce complications, operating time, blood loss, shorter hospital stay and may even lose more weight in long time.⁴

Hypothetically, significant preoperative weight loss before bariatric surgery can reduce morbidity and mortality of the procedure, we consider, an efficient preoperative weight loss to be at least 10% of excess body weight in MO and a minimum of 20% in SO patients.

Conclusiones: Una preparación adecuada para los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía bariátrica, puede mejorar los resultados y minimizar los posibles efectos indeseables de la misma.

Una dieta-fórmula del tipo de la ensayada en nuestro estudio, alcanza los objetivos de pérdida de peso y reducción o control de las co-morbididades en mejor proporción que las dietas hipocalóricas habituales, mejorando el riesgo cardiovascular y facilitando todo el proceso quirúrgico.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:939-948)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4864

Palabras clave: *Pérdida de peso preoperatoria. Dieta baja en calorías. Obesidad mórbida. Cirugía bariátrica. Bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis. Bypass gástrico.*

There are different non-invasive strategies we can use to obtain this efficient preoperative weight loss. One alternative is substituting meals with specially designed very low-calorie formulas. These formulas represent an easy way to limit daily calorie intake between 400 and 800 kcal containing at the same time all essential nutrients for the correct nutritional status. These products are designed for special medical requirements; therefore, patients undergoing these strict diets must always remain under medical supervision.

In the context of bariatric surgery, high protein diets are useful because they produce rapid weight loss, with an adequate level of satiety and contribute to less lean body mass loss, and less resting energy expenditure reduction. The formula we use for substituting meals contains 30% of its caloric value from a protein source. We suggest that substituting all meals for this formula in patients prior to laparoscopic bariatric surgery can help us obtain a significant weight loss that translates into less operative time and complications, and preservation of lean body mass and resting energy expenditure.

The objective of our study is to evaluate efficiency and tolerance of a complete high protein and balanced energy specially formulated drink, during preparation for bariatric surgery (laparoscopic gastric bypass) comparing with a group of patients preparing for surgery with a very low-calorie diet with regular meals. The main variable analyzed was excess body weight reduction and BMI. Secondary variables also analyzed were changes in blood pressure, blood glucose levels, and patient satisfaction.

Materials and methods

Patients

From January to June 2006 the Center of Excellence for Bariatric Surgery at Campo Grande Hospital in Valladolid, (Spain), selected 120 obese and super-obese patients, (80 female and 40 male), in preparation for bariatric surgery (Laparoscopic Single Anastomosis Gastric Bypass) that accepted to be part of the study, signing an informed consent. We excluded patients who did not

sign an informed consent and those that abandoning the study protocols. We excluded also the patients who did not adhere to the nutritional plan, as well as any one who developed a health problem and any one who required an additional nutritional support during the study period.

Patients were randomly divided in 2 groups, including 60 patients in each group. The length of the study was 20 days before the surgery for each patient.

Group A: Complete high protein, balanced energy diet with a specially formulated drink (four 200 ml-kcal bricks per day of Vegestart Complet®, Vegenat, Spain) during 12 days. They were allowed to drink other calorie free drinks such as water, tea, coffee and nonfat broth. For the remaining 8 days they were kept on a strictly liquid diet consisting of water, tea, coffee, natural juices, nonfat broth and nonfat milk.

Group B: Normal hyperproteic meals with no carbohydrates or fat during 12 days. The remaining 8 days were the same as in group A.

Study design

The study was observational, prospective, and randomized in 2 groups.

Studied data

The following data were collected: Sex, age, weight, height, body mass index, personal and family history, blood pressure, blood glucose level, chronic illness or co-morbidities, present medication, and previous weight loss attempts.

Statistical analysis

All data are expressed as the mean $\pm$ standard deviation and percentage. Statistical Analysis was performed using Statistical Analyzing System software (SAS Version 9.1 for Windows Cary Institute 2002-2003, Cary, NC, USA). Continuous variables were analyzed using the student's *t*-test. Categorical data analysis was conducted using Fisher's exact test. Comparisons between groups were performed using Chi-Squared parametric and non parametric test (Student *t* and Mann-Whitney *U*). In order to adjust numbers we applied a Covariance Analysis (ANCOVA). All *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The study included 120 patients, 60 in each group, group A included 23 male and 37 female patients, and group B had 17 male and 43 female patients, finding no statistical difference in sex distribution (table I). Average age was 38 years with no statistical difference between groups (table II).

Table I
Distribution by sex

	Group A		Group B		Total	
	N	%	N	%	N	%
Male	23	38.33	17	28.33	40	33.33
Female	37	61.67	43	71.67	80	66.67
Total	60	100.0	60	100.0	120	100.0

Table II
Distribution by age

	N	Average	Min.	Max.
Group A	60	38.18	18.00	58.00
Group B	60	37.86	17.00	75.00
Total	120	38.03	17.00	75.00

Family History: No statistical difference was found. We found that only 5% of patients had no family history of diseases of any kind and 84% had a family history of Obesity (table III).

Personal History: No statistical difference was found in history of allergies, previous surgical procedures, age of menarchy or menstrual rhythm (table IV).

Table III
Family history

	Group A		Group B		Total		<i>P value</i> (Chi ²)
	N	%	N	%	N	%	
Negative history	3	5.00	3	4.92	6	4.96	
Obesity	51	85.00	51	83.61	102	84.30	0.8332
Diabetes Mellitus	38	63.33	36	59.02	74	61.16	0.5437
Dyslipidemia	42	70.00	38	62.30	80	66.12	0.3016
Hypertension	45	75.00	41	67.21	86	71.07	0.3449
Cardiac disease	25	41.67	24	39.34	49	40.50	0.7358
Thyroid disease	5	8.33	1	1.64	6	4.96	0.1111

Table IV
Personal history

	Group A		Group B		Total		<i>P value</i> (Chi ²)
	N	%	N	%	N	%	
Allergies	10	16.67	4	6.56	14	11.57	0.0763
Surgical procedures	28	46.67	30	49.18	58	47.93	0.6444
Other diseases	18	30.00	21	34.43	39	32.23	0.2937
Normal Menstrual Rhythm	23	62.16	31	72.09	54	67.50	
Menstrual Rhythm disorders	14	37.84	12	27.91	26	32.50	

Table V											
Body measurement (anthropometry)											
	Initial body weight (kg)					Body height (m)					
	N	Avg.	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean	Avg	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean
Group A	60	124.8	16.51	99.00	179.0	124.00	1.66	0.08	1.50	1.81	1.65
Group B	60	112.7	15.65	78.00	151.0	112.50	1.62	0.07	1.42	1.83	1.59
TOTAL	120	118.2	18.67	78.00	179.0	116.00	1.63	0.08	1.42	1.83	1.62

Table VI Body Mass Index						
	N	Avg.	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean
Group A	60	45.07	4.79	34.57	56.69	45.48
Group B	60	43.56	5.27	34.46	59.93	43.94
Total	120	44.55	5.40	34.46	59.93	44.10

Table VII Co-morbidities							
	Group A		Group B		Total		P value
	N	%	N	%	N	%	(Chi ²)
Hypertension	25	41.67	20	33.33	45	37.50	n.s.
Diabetes Mellitus	18	30.00	19	31.67	36	30.00	n.s.
Dyslipidemia	30	50.00	24	39.34	54	44.63	0.2384
Ischemic Heart Disease	3	5.00	2	3.28	5	4.13	0.6343
Arthropathy	38	63.33	39	63.93	77	63.64	0.9452
Sleep Apnea	45	75.00	35	57.38	80	66.12	0.0406
Psychiatric Disorders	13	21.67	20	32.79	33	27.27	0.1697

Obesity history: We collected each patient's birth weight finding that the vast majority had normal weight at birth, with an average of 3.66 kg and no important dif-

ference between groups. 41% of patients started developing obesity at early childhood and 37.5% in their puberty, which means that 78.5% of these patients were obese before reaching adulthood and only 21% developed obesity during their adult life. The average body weight at the beginning of our study was 118 ± 18.67 kg with an average body height of 1.63 m. Although an average initial body weight and height was found higher in group A, there was no statistical difference between groups (table V). Body Mass Index (BMI) was slightly higher in group A, but once again with no statistical significance (table VI). We found that all patients had multiple medically supervised ineffective past weight loss attempts, and additionally 19 total patients, 8 from group A (13.3%) and 11 from group B (18.3%), previously had an intragastric balloon with no success in achieving weight loss.

Co-morbidities: We found slightly different prevalence of co-morbidities like hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiac disease, arthropathy and psychiatric disorders in both groups with no statistical significance for any of them. We found a statistically significant P value for sleep apnea with a higher prevalence in Group A, which can be explained due to the larger number of male patients in this group (table VII).

Weight loss: The following table shows initial and final body weight for both groups, demonstrating a greater weight loss achieved by group A with statistical significance (table VIII).

Table VIII											
Initial and final body weight											
		N	Avg.	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean	IC Med 95%			
								IQR	Inf.	Sup.	P value
Initial	Group A	60	124.8	16.51	99.00	179.0	127.00	24.00	123.55	132.1	N.S.
	Group B	60	118.7	15.65	78.00	151.0	108.50	17.00	104.69	112.8	
	Total	120	121.7	18.67	78.00	179.0	116.00	25.00	114.82	121.6	
Final	Group A	60	115.42	14.55	93.00	151.0	119.00	20.00	114.66	122.5	<0.0001
	Group B	60	113.85	14.69	74.00	145.0	102.50	19.00	100.09	107.7	
	Total	120	114.74	16.31	74.00	151.0	111.50	20.50	107.97	114.0	
Difference	Group A	60	-9.38	3.92	-28.0	-4.00	-9.00	4.00	-10.42	-8.33	<0.0001
	Group B	60	-4.85	2.29	-11.0	0.00	-5.00	3.00	-5.44	-4.26	
	Total	120	-7.03	3.90	-28.0	0.00	-6.00	6.00	-7.75	-6.32	

Table IX <i>Adjusted weight loss</i>			
	Weight loss	95% confidence limits	
Group A	-8.218256	-9.010794	-7.425718
Group B	-5.870564	-6.684026	-5.057101

weight loss between groups, when comparing it with the raw numbers on table 8, but there is still a significant difference.

Body Mass Index (BMI): Statistically significant differences were found when comparing BMI changes between groups as seen in table X. After applying a covariance analysis of data in the same way as for

Table X <i>Evolution of body mass index</i>											
		N	Avg.	Std. Dev.	Min.	Max.	Mean	IC Med 95%			
								IQR	Inf.	Sup.	P value
<i>Initial</i>	Group A	60	46.57	4.79	34.57	56.69	46.48	7.02	45.32	47.82	N.S.
	Group B	60	42.56	5.27	32.46	59.93	41.94	5.54	41.20	43.92	
	Total	120	44.55	5.40	32.46	59.93	44.10	7.65	43.57	45.53	
<i>Final</i>	Group A	60	43.20	4.45	31.48	53.15	43.27	6.81	42.01	44.39	0.0045
	Group B	60	40.67	4.93	31.23	57.07	40.42	5.10	39.39	41.94	
	Total	120	41.89	4.85	31.23	57.07	41.39	6.79	41.00	42.78	
<i>Difference</i>	Group A	60	-3.38	1.23	-8.64	-1.54	-3.16	1.58	-3.71	-3.05	<0.0001
	Group B	60	-1.89	0.86	-4.46	0.00	-1.75	0.95	-2.12	-1.67	
	Total	120	-2.61	1.29	-8.64	0.00	-2.34	1.71	-2.85	-2.37	

Table XI <i>Adjusted BMI difference</i>			
	Adjusted BMI difference	95% confidence limits	
Group A	-3.205181	-3.467537	-2.942825
Group B	-2.174089	-2.476610	-1.871568

Due to the design model of the study, the difference in weight loss can be influenced by the initial body weight. Since group A had a slightly higher initial weight, it is possible for patients in this group to achieve a greater weight loss. In order to adjust numbers we applied a covariance analysis (ANCOVA) to determine a corrected weight loss value as seen in table IX. The adjusted results show a narrower difference in

weight loss, BMI changes seem less dramatic, but there is still a statistically important difference (table XI).

After applying a covariance analysis of data in the same way as for weight loss, BMI changes seem less dramatic than in the raw numbers, but there is still a statistically important difference (table XI).

Blood Pressure Evolution: Changes in both Systolic and Diastolic Blood Pressure were found statistically significant favoring patients in group A as seen in raw numbers in table XII, and in table XIII after adjusting results with covariance analysis.

Blood Glucose Level Evolution: There was an important reduction in blood glucose levels in both groups, but once again the decrease in Group A was

Table XII												
Evolution of systolic and diastolic blood pressure												
		Systolic Blood Pressure (SBP)						Diastolic Blood Pressure (DBP)				
		N	Avg.	Std. Dev.	Min.	Max.	P value	Avg	Std. Dev.	Min.	Max.	P value
Initial	Group A	60	146.5	14.0	120	190	0.0051	90.4	6.0	80	100	0.0010
	Group B	60	139.2	13.8	120	180		86.4	6.5	65	100	
	Total	120	142.7	14.3	120	190		88.3	6.6	65	100	
Final	Group A	60	132.2	13.6	110	180	0.4760	80.8	7.0	60	90	0.0361
	Group B	60	133.8	10.4	120	170		83.3	5.6	65	95	
	Total	120	133.1	12.0	110	180		82.1	6.4	60	95	
Difference	Group A	60	-14.3	8.8	-40	0	<0.0001	-9.9	5.9	-20	0	<0.0001
	Group B	60	-5.3	7.0	-20	0		-3.1	4.5	-10	0	
	Total	120	-9.6	9.1	-40	0		-6.3	6.2	-20	0	

Table XIII <i>Adjusted changes in systolic and diastolic blood pressure</i>						
	<i>Adjusted decrease in SBP</i>	<i>95% confidence limits</i>		<i>Adjusted decrease in DBP</i>	<i>95% confidence limits</i>	
Group A	-13.29997	-15.19	-11.40	-9.29	-10.63	-7.95
Group B	-6.91138	-9.01	-4.80	-4.38	-5.87	-2.89

Table XIV <i>Evolution of blood glucose levels</i>											
		<i>N</i>	<i>Avg.</i>	<i>Std. Dev.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Mean</i>	<i>IC Med 95%</i>			<i>P value</i>
<i>Initial</i>	Group A	60	118.4	29.51	94	270	115	6	110.67	126.2	0.0227
	Group B	60	108.7	14.00	90	175	111	17	105.05	112.3	
	Total	120	113.5	23.39	90	270	112	17	109.20	117.7	
<i>Final</i>	Group A	60	101.9	19.69	83	190	95	20	96.53	107.2	0.6318
	Group B	60	103.3	10.43	86	140	98	16	100.56	105.9	
	Total	120	102.6	15.51	83	190	98	18	99.72	105.4	
<i>Difference</i>	Group A	60	-16.9	16.02	-11	-80	-20	11	-21.24	-12.6	<0.0001
	Group B	60	-5.42	8.22	-4	-35	-13	6.5	-7.54	-3.29	
	Total	120	-10.9	13.78	-7	-90	-14	15	-13.46	-8.37	

larger finding the difference statistically significant both in raw numbers (table XIV) and after adjustment (table XV).

Safety and tolerance of the dietary plans: Treatment safety was determined by observing how well patients tolerated each dietary plan. We considered any adverse effects or reactions as seen in table XVI.

We found a statistically significant difference regarding the presence of adverse effects favoring Group B, which was better tolerated. Analyzing each of the adverse effects individually, no parameter reached statistical significance. Diarrhea was the most frequent unpleasant effect; however, patients reported it as mild and only at the beginning of the treatment and further on it disappeared.

Dietary satisfaction: Patients from each group evaluated their dietary plans in terms of satisfaction using a scale from 1 to 5 (table XVII). Although both dietary plans were well evaluated, Group B had better grades.

Discussion

Traditionally the need for weight loss before surgery in patients with morbid obesity has been controversial, even considered unjustified and painful for the patient. But everyone recognizes the difficulties that are added to any type of surgical procedure in obese patients, along with its greater rate of complications intra and peri-operative in comparison to non-obese patients, leading even to the contraindication or impossibility to

Table XV <i>Adjusted glucose level difference</i>			
	<i>Adjusted glucose difference</i>	<i>95% confidence limits</i>	
Group A	-14.948644	-17.098330	-12.798958
Group B	-8.475937	-10.915958	-6.035917

perform multiple operations in patients presenting morbid obesity.^{5,6}

Bariatric surgery, and especially the one made by laparoscopy, supports the combination of a wide panorama of serious comorbidities with technical, surgical and anesthetics problems, derivatives of the large volume of intra-abdominal fat, perivisceral and grown liver, which may lead to increased operative time, increased bleeding, possibility of restructuring, severe complications and even death. In this line of thought, everything we

Table XVI <i>Tolerance and safety of dietary plans</i>								
	<i>Group A</i>		<i>Group B</i>		<i>Total</i>		<i>P value</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
No adverse effects	51	85.00	58	98.36	111	91.74	0.0076	
Nausea/Vomit	2	3.33	0	0.00	2	1.65	0.2438	
Constipation	1	1.67	2	1.64	3	1.65	1.0000	
Headache	1	1.67	0	0.00	1	0.83	0.4959	
Diarrhea	4	6.67	0	0.00	4	3.31	0.0574	
Other	1	1.67	0	0.00	1	0.83	0.4959	

Table XVII
Patient dietary satisfaction

Group A liquid formula									
	<i>N</i>	<i>Avg.</i>	<i>Std. Dev.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Mean</i>	<i>IQR</i>	<i>Inf.</i>	<i>Sup.</i>
Taste	56	3.85	1.10	1.00	5.00	4.00	2.00	3.55	4.14
Color	55	4.73	0.68	1.00	5.00	5.00	0.00	4.54	4.91
Texture	56	4.63	0.59	3.00	5.00	5.00	1.00	4.47	4.78
Level of Fullness	56	4.52	0.79	1.00	5.00	5.00	1.00	4.31	4.73
Group B high protein regular diet									
Taste	52	4.92	0.27	4.00	5.00	5.00	0.00	4.85	5.00
Meal Preparation Difficulty	52	4.79	0.64	1.00	5.00	5.00	0.00	4.61	4.97
Easiness to Follow Diet	52	4.44	0.87	2.00	5.00	5.00	1.00	4.20	4.69
Level of Fullness	52	4.41	0.78	2.00	5.00	5.00	1.00	4.20	4.63

do in order to prepare our patients for surgery, improving their co-morbidities, decreasing the liver volume, lowering abdominal pressure and inflammation, will result in benefit of the efficacy and safety of surgery.

This hypothesis of work lead us several years ago to a protocol of preoperative preparation of the morbid obese patient, consisting basically in the accomplishment of respiratory physiotherapy, daily moderate physical exercise during an hour and a half and a 10% minimum weight loss of the initial overweight in the O.M and a 20% like minimum in the S.O.

Next to it, psychological and nutritional attendance, disaccustom of smoking, alcohol or any other type of drugs, strict medicinal control and a weekly follow up when entering the surgical waiting list and daily for the 20 previous days to the surgery.^{7,8}

Although there is no evidence of the optimal percentage of weight reduction previous to surgery, our experience indicates that the minimum percentage above indicated is indispensable for the best, safest and correct surgical exercise in obese and great obese patients. In the same sense it is reflected in the analysis of Tarnoff and some of the consulted studies, with a level of evidence III.⁴

The dietetic project was designed specifically for the preoperative preparation lasting of 20 days: twelve days of high protein formula diet, with bricks of 200 kcal each every 6 hours, at the rate of 800 kcal/day (Vegestart-Compleat®) and complete liquid diet during eight days previous to the surgery.

Since our philosophy is based on the loss of weight and the lightening in the visceral and intraabdominal fat before surgery, the formula diet should be compared to another model of diet which consist of low caloric content in conventional eating and maintenance of the same eight days of hypocaloric liquid diet.

This way, the result of a random prospective study between the two models of preoperative rules would indicate the best option for the objective of weight loss and improvement of Co-morbidities in the preoperative process.

On the other hand, the establishment of a dietetic discipline and new life habits in patients with OM and SO in a previous phase of surgery is fundamental for their motivation and subsequent adaptation to their new post-operative condition and the changes realized in their digestive tract mainly in any gastrointestinal model of bypass.

The preoperative weight loss to a great extent stimulates and improves self-esteem of the patient, adapts him better psychologically for surgery and his immediate future, and in a great extent facilitates the fast recovery of the patient diminishing the possible adverse effects of the post-operative stage and reduces the possibility of operating complications. Several studies have been realized in this sense agreeing with our own experience.⁹⁻¹³

Special interest acquires in some studies the importance of the liver size in its left lobe facing the laparoscopic boarding in bariatric surgery. A greasy and excessively hypertrophic liver, can difficult the surgical gestures to a great extent, cause injuries having the consequence of bleeding and prevent a correct intervention.

Ultrasound and clinical studies in patients who control their weight loss have indicated even a 33% reduction of visceral fat of the left lobe, 50% less hepatocytes and a considerable improvement in the degree of non-alcoholic steatohepatitis^{2,3,11,15} having improved considerably the risk of intra and post-operative bleeding.¹⁶

Similarly, the physical training of the patient is important to avoid reconversions to conventional surgery because of the impossibility of finishing it via the laparoscopic route, which intensifies surgical stress, the inflammatory reaction and the possibility of serious complications.^{17,18}

Our study is specifically demonstrative that a high protein and balanced energy formula diet of low caloric content during the preoperative stage, against a regular high protein diet, obtained statistically significant advantages lowering the data of arterial tension, glucemia, ponderal evolution and of the BMI, which

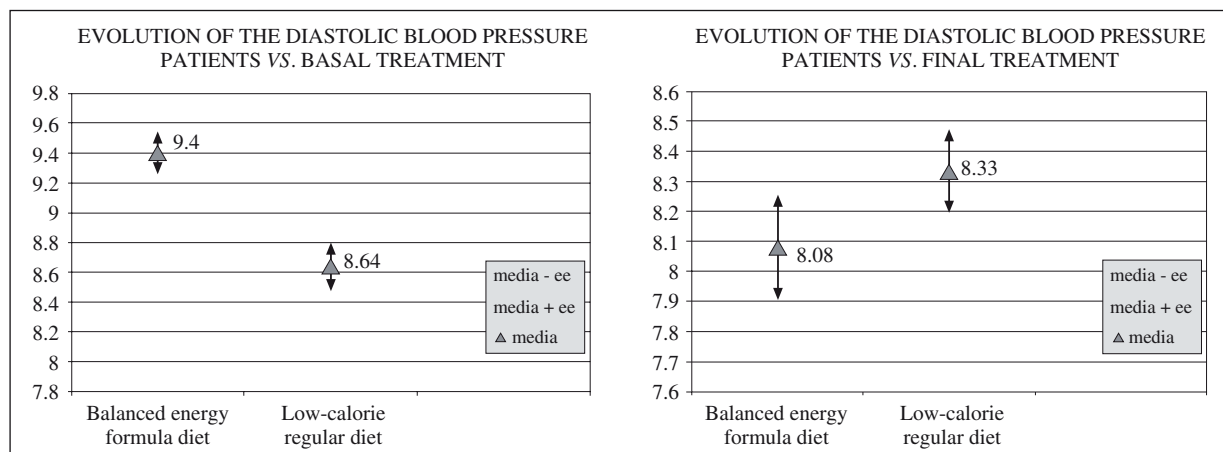


Fig. 1.

was translated in a smaller cardiovascular risk and therefore better preparation for surgery, improvement in co-morbidities, major weight loss and the volume of visceral and intraabdominal fat.

Recently a comparative study between a balanced energy formula diet (introduced replacing a meal during the day), against a low calorie regular diet during six months, obtained better results in weight loss and associated co-morbidities.¹⁹

Concretely if we analyze our results the crude data of systolic arterial tension, it is observed that in spite of existing percentage differences in levels of arterial tension at the initial moment in both groups (146 mmHg in patients dealing with a balanced energy formula diet versus 139 mmHg in patients treated with a low-calorie regular diet), at the final moment these differences balance, appearing the average values to be lower for the patients treated with formula diets, because of the greater normalization values (fig. 1).

If we value the data of the diastolic arterial tension, a behavior very similar to the precedent is observed. Initially we part from a different situation observing the percentages of both treatment groups, since the patients who were treated with the normocaloric formula-diet displayed higher values of diastolic tension than the group dealing with a regular diet.

Nevertheless after treatment, it is observed that these differences become significant in the opposite order, in spite of having superficially values at the basal moment, after treatment, the patients dealt with balanced energy formula diet obtain smaller values than the patients treated with a low-calorie regular diet (fig. 2).

About the evolution in the seric glucose levels, the difference with other parameters analyzed in our study, the patients who were treated with a balanced energy formula diet part from similar values than the patients which were treated with a regular low-calorie diet, taking place a similarity of these values after the treatment. If we applied the same type of model ANCOVA, the model is statistically significant, detecting as significant the treatment of the study and the basal glucose level (fig. 3).

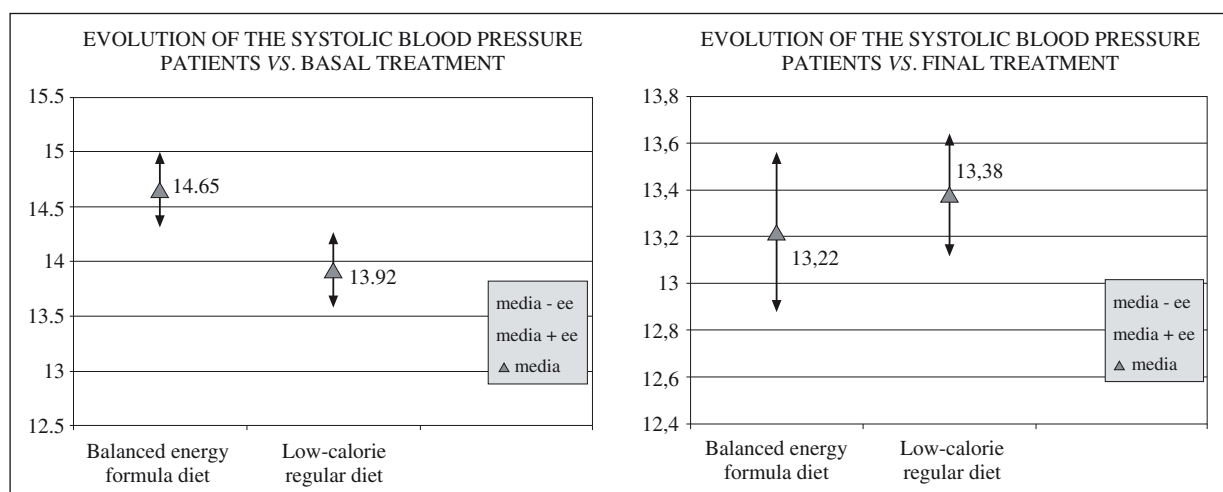


Fig. 2.

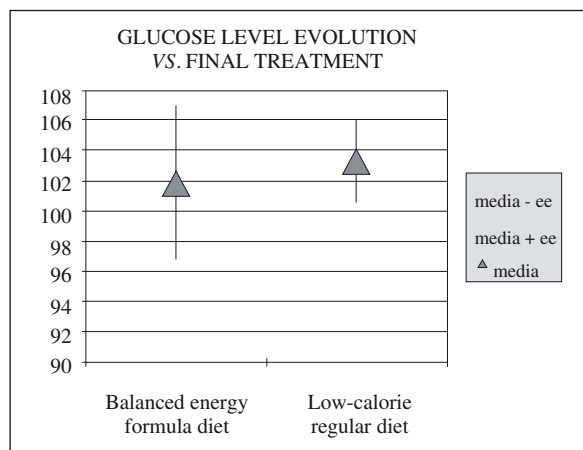


Fig. 3.

index statistically significant of peri-operating serious complications (6,9% *versus* 0,6%), against the patients that did not lose weight before surgery. It is necessary to review the anesthetic complications that forced previous tracheotomy or definitively disabled the intubation that switched from 3.5% to 0% after a suitable preoperative preparation and weight loss presented in the protocol set out in this study (fig. 4).

As a final conclusion, we can review that at the moment a suitable preparation of the obese patient for surgery is absolutely essential and inseparable of the surgical process.

To reduce a minimum 10% of the initial percentage of overweight in patients with MO and 20% in those with SO, and/or metabolic syndrome with viscerom-obesity, considerably reduces the peri-operating

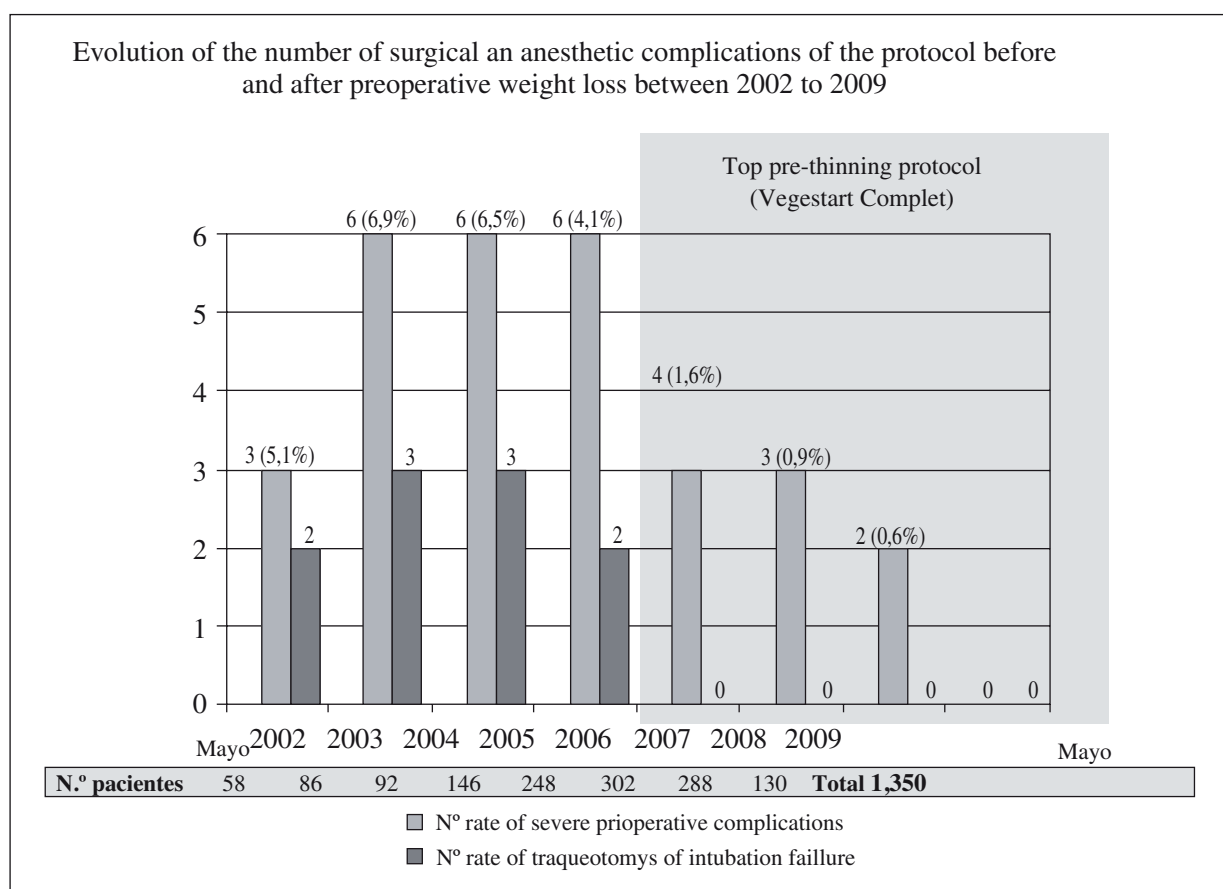


Fig. 4.

In the own experience of our Center of Excellence for the Study and Treatment of the Obesity, of a total of 1,350 patients operated with a robotic-laparoscopic gastric bypass of a single anastomosis between May 2002 and May 2009, the group of 968 patients who were treated with the preoperatively protocol of a balanced energy formula diet here reviewed, and which they presented an index of overweight loss of at least 10-20%, showed a smaller

complications, dangerous intubations, tracheotomies, surgical time and hospital stay.

Acknowledgements

Vegenat® Spain gave the financial support in order to free obtain the formula-diet in the group of patients included in the study. This institution had no role in the

collection, analysis or interpretation of data, and of course in the decision to submit for publication.

References

1. Anderson JW, Brinkman-Kaplan VL, Lee H, Wood CL. Relationship of weight loss to cardiovascular risk factors in morbidly obese individuals. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 256-61.
2. Fris RJ. Preoperative low energy diet diminished liver size. *Obes Surg* 2004; 14: 1165-1170.
3. Colles SL, Dixon JB, Marks P et al. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 304-11.
4. Tarnoff M, Kaplan L, Shikora S. An evidenced-based assessment of preoperative weight loss in bariatric surgery. *Obes Surg* 2008; 18: 1059-1061.
5. Gillespie GN, Porteous AJ. Obesity and knee arthroplasty. *Knee* 2007; 14: 81-6.
6. Carbajo MA, Martín Acebes F. Special considerations for laparoscopic ventral hernia repair of large and multirecurrent incisional hernias. In laparoscopic ventral hernia repair. Morales-Conde S, ED; Springer Verlag France 2002, Chapter 35: 389-400.
7. Carbajo MA, Ortiz J, García-Lanza C et al. Bypass gástrico laparoscópico de una sola anastomosis (Bagua) asistido con brazo robótico: Técnica y resultados en 1.126 pacientes. *Rev Mex Cir Endosc* 2008; 9 (1): 6-13.
8. Carbajo MA, García-Caballero M, Toledano M et al. One anastomosis gastric bypass by laparoscopy: Results of the first 209 patients. *Obes Surg* 2005; 15: 398-404.
9. Kalarchian M, Marcus M. Preoperative weight loss in the context of a comprehensive lifestyle intervention. *Obes Surg* 2010; 20 (1): 131.
10. Rubio M, Rico C, Moreno C. Nutrición y cirugía bariátrica. *Supl Rev Esp Obes* 2005; 2: 5-15.
11. Silvestre V, Ruano M et al. Obesidad mórbida, enfermedad de hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y cirugía bariátrica. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 602-6.
12. Wiezer M, Jansen I, Thorell A. Preoperative weight Loss. A component of the preoperative program in bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; (20): 130.
13. Lewis MC, Phillips ML, Slavotinko JP et al. Change in liver size and fat content after treatment with optifast very low calorie diet. *Obes Surg* 2006; 16: 697-701.
14. Still CD, Benotti P, Wood GC, Gerhard GS, Petrik A, Reed M, et al. Outcomes of preoperative weight loss in high-risk patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2007; 142 (10): 994-8; discussion 999.
15. Eriksson TA, Eriksson KF, Bundesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in Obesity, a reversible condition. *Acta Med Scan* 1986; 220: 83-8.
16. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Factors determining conversion from laparoscopic to open Roux-en Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1193-7.
16. Liu RC, Sabins AA, Forsyth C, Chand B. The effects of acute preoperative weight loss on laparoscopic Roux-en Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1396-402.
17. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case of series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000; 10: 514-23.
19. Vázquez C, Montagna C, Alcaraz F et al. Meal replacement with a low-calorie diet formula on weight loss maintenance after weight loss induction with diet alone. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1226-32.

Original

Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG). Diez años de experiencia

C. Wanden-Berghe^{1,2}, J. Muñoz³, C. Cantó³, M.^a D. Domenech³, M.^a D. Reyes³, C. Pérez Moya³
y J. Sanz Valero⁴

¹Universidad Cardenal Herrera. CEU. Elche. ²Hospital General Universitario de Alicante. ³Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. ⁴Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

Resumen

Introducción: La PEG es una técnica poco agresiva y con escasas complicaciones. Estas características la han convertido en la vía de elección para nutrir a los pacientes que requieren apoyo nutricional por periodos prolongados.

Objetivos: Conocer la evolución y calidad de vida de pacientes y cuidadores con nutrición mediante PEG.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con PEG en un hospital comarcal desde julio de 1998 a julio de 2009. Se revisaron los registros hospitalarios y se contacto telefónicamente con los pacientes.

Resultados: Se registraron 299 pacientes con PEG. Se observó un incremento progresivo de su uso para el tratamiento nutricional. 152 (50,8%), fueron varones. La edad fue $73,62 \pm 13,05$ años, siendo los varones más jóvenes que las mujeres ($t = 5,07$; $p < 0,001$). La indicación más frecuente para el uso de la PEG fue la patología neurológica 222 (85,7%). La duración del tratamiento nutricional fue de 390 días (Rango 1-2.913) mostrándose independiente del resto de variables. La finalización del tratamiento fue por: fallecimiento 134 (93,1%), recuperando la vía oral 10 (6,9%) pacientes. La calidad de vida mejoró significativamente tanto en los pacientes ($Z = -6,59$; $p < 0,001$) como en los cuidadores ($Z = -6,83$; $p < 0,001$) después de la PEG.

Conclusiones: Existe un incremento progresivo en el uso de la PEG con un tiempo medio de tratamiento mayor a un año, finalizándose en la mayoría de los pacientes con el fallecimiento. La calidad de vida experimenta una mejoría después de la PEG tanto en los pacientes como en los cuidadores de esta serie.

(Nutr Hosp. 2010;25:949-953)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4847

Palabras clave: Gastrostomía. Nutrición enteral. Calidad de vida. Hospital a domicilio.

PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY (PEG). TEN YEARS OF EXPERIENCE

Abstract

Introduction: The PEG is shown as a technique rather aggressive and with few complications. These characteristics have become the route of choice for enteral nutrition in patients who require nutritional support for prolonged periods.

Objectives: To know the evolution and quality of life of patients and caregivers with nutrition through PEG.

Methods: Retrospective study of patients with PEG in a district hospital from July 1998 to July 2009. We reviewed hospital records and telephone contact with patients

Results: There were 299 patients with PEG during the study period. There was a gradual increase in its use for nutritional therapy. Males were 152 (50.8%). There were 152 (50,8%) males. The age was 73.62 ± 13.05 years, males being the youngest ($t = 5.07$, $P < 0.001$). The most frequent indication was "neurological disease" 222 (85.7%). The duration of nutrition therapy was 390 days (range 1-2,913) showing independent from the rest of the variables. The completion of treatment was on death 134 (93.1%) or recovering the mouth 10 (6.9%). The QL was significantly improved in both patients ($Z = -6.59$, $P < 0.001$) and caregivers ($Z = -6.83$, $P < 0.001$) after PEG.

Conclusions: There is a progressive increase in the use of PEG, with the mean time of treatment greater than one year, and being complete in most patients with the death. The quality of life experienced an improvement after PEG in both patients and caregivers in this series.

(Nutr Hosp. 2010;25:949-953)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4847

Key words: Gastrostomy. Enteral nutrition. Quality of life. Home care hospital based.

Correspondencia: Carmina Wanden-Berghe.
Universidad Cardenal Herrera.
C/ Carmelitas, 3.
03203 Elche (España).
E-mail: Carminaw@telefonica.net

Recibido: 10-VI-2010.
Aceptado: 30-VI-2010.

Introducción

La principal indicación de la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), es debida a la imposibilidad de la deglución en pacientes cuya función gastrointestinal esta conservada.. Diversas patologías cursan con esta alteración, destacando las enfermedades neurológicas degenerativas, así como los tumores de cabeza y cuello.

La primera referencia que encontramos sobre el uso de la gastrostomía para alimentación enteral de un paciente, está escrita por Isaacson¹ en 1948, es un artículo a propósito de un caso de doble aneurisma cardíaco que comprimía el esófago, lo que le producía al paciente una disfagia severa que lo hizo candidato a una gastrostomía quirúrgica para poder ser alimentado. Desde entonces, la gastrostomía ha evolucionado de forma importante, tanto en la técnica como en sus aplicaciones. En 1980, se describe la técnica de una gastrostomía bajo control endoscópico^{2,3}. La PEG se revelaba como la posible solución a los problemas nutricionales de los pacientes agudos y sobre todo en los crónicos con disfagia, representando éstos un colectivo mucho más prevalente en una población cada vez más envejecida. En esta línea, Pomerantz⁴ comentaría en 1980, sobre una serie de 106 pacientes: «El número de pacientes de edad avanzada que viven en instituciones es cada vez mayor. Muchos de ellos son incapaces de mantener un estado nutricional adecuado, debido a: 1) los déficit neurológicos que impiden la deglución normal, 2) la obstrucción del tracto gastrointestinal superior, o 3) una enfermedad sistémica que ha producido la anorexia profunda ...//... La gastrostomía permanente ofrece un medio eficaz de proporcionar una nutrición adecuada para los pacientes de edad avanzada que de otro modo no puede mantener el estado nutricional adecuado».

Hasta entonces, para alimentar a los pacientes, era necesario someterlos a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general, o mantener sondas nasogástricas por prolongados periodos de tiempo.

Cualquier técnica que se use para la colocación de la PEG, la de Ponsky⁵, la de Sacks⁶ o la de Russell⁷, suele ser generalmente bien tolerada. La primera serie publicada sobre pacientes con PEG es la de Ponsky et al.⁵, en la que informan de los resultados obtenidos en 12 niños y 19 adultos; cuatro años después presentaría una serie de 150 casos (100 adultos y 50 niños)⁸. En España, tendrían que pasar algunos años antes de que se iniciara su práctica de la mano de Culebras⁹. Posteriormente, en 1994 se publicaría la primera serie española con 35 pacientes (27 neurológicos, 6 oncológicos y 2 por otras causas)¹⁰. Desde entonces, la nutrición enteral mediante PEG se ha convertido en una práctica habitual, extendiéndose a la casi la totalidad de los hospitales españoles.

En este estudio, se pretende exponer la experiencia de un hospital comarcal en el tratamiento nutricional mediante PEG, durante diez años. Además de describir las características de los pacientes sometidos a gastrostomía endoscópica. Así como, conocer su evolución y

hacer una aproximación a la evaluación y percepción de su calidad de vida.

Métodos

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Alcoy, de todos los pacientes con PEG desde el 1 de Julio de 1999 al 1 de julio de 2009. Para ello, se procedió a la revisión de los registros clínicos. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, servicio que realiza la propuesta, patología de base, tipo de disfagia, duración del tratamiento, tipo de complicación, gravedad de la complicación, considerando las complicaciones gastrointestinales en las siguientes categorías: Vómitos y diarrea (leve, cuando se presentaron de forma esporádica y autolimitada; moderada, cuando se presentaron entre 6 y 12 episodios al año o en menos de 3 ocasiones se necesitó tratamiento; grave, cuando aparecieron con una frecuencia de 1 vez al mes o superior, o necesitó tratamiento en más de 3 ocasiones o precisó asistencia urgente por lo menos en 1 ocasión), estreñimiento (leve, cuando ocurrió de forma ocasional y no necesitó tratamiento; moderada, cuando se precisó tratamiento de forma continua; grave, cuando a pesar del tratamiento precisó enemas o se presentaron fecalomas), causa de finalización de tratamiento.

Se contactó telefónicamente con los pacientes o cuidadores para recabar información sobre la tolerancia al tratamiento, evaluando la calidad de vida del paciente y del cuidador, antes y después del tratamiento nutricional por PEG mediante una escala (desde 0 para definir la peor calidad de vida imaginable hasta 10 para la mejor calidad de vida imaginable).

Para la descripción de la muestra, en las variables cuantitativas se utilizó la media, desviación estándar (DS), rango (R) e Intervalo de Confianza 95% para la media (IC). Para la de las variables cualitativas se utilizaron: frecuencias, porcentajes e IC 95%, analizando la existencia de tendencia lineal entre ellas mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada fue < 5 . En las cuantitativas, se utilizó la prueba T-Student para la comparación de medias, ANOVA para análisis de la varianza y regresión lineal. Para el análisis de los datos apareados se utilizó el test de Wilcoxon. En el caso en que no se cumplió el supuesto de normalidad se emplearon pruebas no paramétricas. El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis fue $\alpha \leq 0,05$. Para el soporte y análisis de los datos se usó el programa SPSS 15.0

Resultados

Se registraron 299 pacientes a los que se les implantó una PEG desde el 1 de julio de 1999 hasta el 1 de julio de 2009. Se observó un incremento progresivo, durante el periodo de estudio, del número de enfermos con

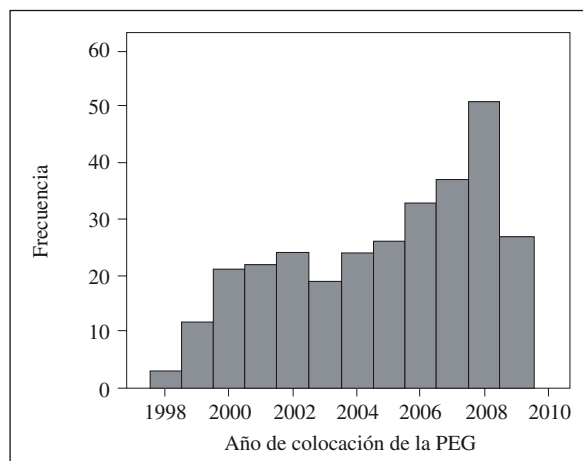


Fig. 1.—Evolución del número de pacientes con PEG, durante el periodo estudiado.

PEG (fig. 1). En la tabla I, se exponen las principales características de la muestra, destacando que la edad media fue 73,62 años $DS = 13,04$ (Rango 26-97), los varones fueron 152 (50,8%), siendo éstos significativamente más jóvenes que las mujeres con una edad media de 69,97 vs 77,35 años; ($t = -5,13$; $p < 0,001$).

El Servicio que más propuestas realizó fue Neurología 98 (34,4%), seguido por la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD) y Medicina Interna con 69 (24,3%) y 61 (21,5%) pacientes respectivamente, Oncología lo solicitó en 45 (15,8%) ocasiones, siendo el resto de las solicitudes realizadas por otros servicios. La patología de base que condicionó la causa de la indicación se muestra en la tabla I, en 98 pacientes no se pudo identificar el diagnóstico primario, apareciendo como diagnóstico “disfagia neurológica”, éstos presentaron una edad media de $74,63 \pm 11,59$ años. Agrupados los pacientes por el tipo de disfagia (neurológica o mecánica) fueron más jóvenes los que presentaban disfagia mecánica con edad media de 75,40 vs 63,36 años; ($t = 7,40$; $p < 0,001$) presentando las mujeres predominantemente disfagia neurológica ($\chi^2 = 10,26$; $p < 0,001$).

La edad media de los pacientes según la patología de base que motiva la indicación de la PEG fue menor ($F = 13,644$; $p < 0,001$) en los grupos “neoplasia de esófago” y “otras enfermedades neurológicas” (esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y coma vegetativo) con una edad media de $63,13 \pm 11,15$ años y $59,15 \pm 17,63$ años, sin que se presentaran diferencias entre ellos ($p > 0,05$). Los grupos más ancianos fueron aquellos con “demencia”, “accidente vasculocerebral” y “disfagia neurológica”, $81,80 \pm 7,97$; $77,97 \pm 7,87$; $74,63 \pm 11,59$ respectivamente, sin que entre ellos se presentaran diferencias ($p > 0,05$).

La duración media del tratamiento nutricional fue de 390 días (rango 1-2.913) mostrándose independiente del resto de variables: edad, sexo, patología, servicio responsable de la indicación y tipo de disfagia ($p > 0,05$).

La causa más frecuente de finalización del tratamiento fue el fallecimiento del paciente por causas atribuibles a su enfermedad de base, lo que ocurrió en 134 (44,8%) pacientes, y la recuperación de la vía oral ocurrió en 10 (6,9%) pacientes, sin encontrar relación con el resto de variables.

Se registraron incidencias en la colocación de la PEG en 3 pacientes (2,3%) consistentes en la necesidad de efectuar varias punciones debido a intervenciones quirúrgicas previas del paciente, no se registró ningún caso de mortalidad atribuible a la colocación de la PEG.

Las complicaciones durante el tratamiento nutricional (tabla II) que se registraron con mayor frecuencia fueron gastrointestinales (vómitos, diarrea y estreñimiento), afectando a 47 (40,2%) pacientes, las complicaciones mecánicas (obstrucción y migración) afectaron a 36 (30,8%) pacientes y las infecciosas fueron, infección leve del estoma en 8 (6,9%) pacientes, no registrándose ningún otro tipo de complicaciones. No se encontró relación entre ningún tipo de complicación y el resto de variables (patología de base, tipo de disfagia, sexo, edad, tiempo de tratamiento, ni con el servicio responsable de la indicación) $p > 0,05$.

Tabla I
Características de la muestra

		Media $\pm ds$	IC 95%
Edad		73,62 $\pm$ 13,05	[72,13-75,11]
		Frecuencia (%)	IC 95%
Sexo	Varones	152 (50,8%)	[45,2%-56,5%]
	Mujeres	147 (49,2%)	[43,5%-54,8%]
Patología de base	Disfagia neurológica	98 (32,8%)	[27,5%-38,1%]
	AVC	65 (21,7%)	[17,1%-26,4%]
	Demencia	51 (17,1%)	[12,8%-21,3%]
	Neo de cabeza y cuello	28 (9,4%)	[6,1%-12,7%]
	Otras enf. neurológicas	27 (9,0%)	[5,8%-12,1%]
	Neo de esófago	16 (5,4%)	[2,8%-7,9%]
	Sin información	14 (4,7%)	[2,3%-7,1%]

Tabla II
Complicaciones durante el tratamiento nutricional por PEG

Complicación	Pacientes (%)	Tipo	Leve	Moderado	Grave
Gastro-intestinal	47 (40,2%)	Vómitos	23 (19,7%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)
		Diarreas	24 (20,5%)	2 (1,7%)	3 (2,6%)
		Estreñimiento	25 (21,4%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)
			Leve	> 1 episodio	
Infecciosa	7 (6,0%)	Del estómago	8 (6,9%)	1 (0,9%)	
			Una vez	Más de una vez	
Mecánica	36 (30,8%)	Obstrucción	23 (19,7%)	3 (2,6%)	
		Pérdida	12 (10,3%)	2 (1,7%)	

Se consiguió el contacto telefónico con 177 de los casos, respondiendo 175 (98,87%) de las ocasiones el cuidador, por lo que los datos sobre CV percibida fueron manifestados por el cuidador, tanto la CV que considera que afecta al paciente como a él mismo. La calidad de vida percibida por los pacientes (según opinión del cuidador) y la percibida por el cuidador (tabla III) fue significativamente peor antes que después de la colocación de la PEG, $Z = -6,59$; $p < 0,001$ y $Z = -6,83$; $p < 0,001$ respectivamente, sin encontrar relación con ninguna de las variables del estudio.

Discusión

Este estudio presenta la serie española más amplia, hasta el momento, de pacientes con PEG para tratamiento nutricional, se confirma que la PEG es una vía de nutrición cada vez más utilizada para la nutrición crónica en pacientes con cualquier tipo de disfagia, fundamentalmente con patología neurológica y oncológica. Estos datos coinciden con la tendencia recogida en el registro de nutrición artificial domiciliar y ambulatoria NADYA¹¹. No se han registrado pacientes sin disfagia, aunque pudieran haber sido candidatos a utilizar esta vía para tratamiento nutricional. Otras series los recogen de forma muy escasa o anecdótica (hipértesis gravídica, síndrome de Down, infección por VIH, etc.)¹².

Los pacientes han presentado una edad media elevada, comparable a la encontrada en otras series como la de la *National Taiwan University*¹³ con una media de 70 años, Gran¹⁴ 1993 muestra una población algo más

joven, 61 años (rango, 16-91) y el perfil patológico de los pacientes es muy similar^{15,16}.

El tipo de diagnóstico de base y el hecho de que la PEG, se haya convertido en la vía de elección para la nutrición enteral crónica^{9,17,18}, podría explicar que la UHD sea uno de los principales servicios que realicen la propuesta de PEG, ya que el perfil del paciente encaja perfectamente con el que se encuentra en estas Unidades^{19,20} (pacientes, generalmente con un alta precoz de la planta hospitalaria en que todavía no se ha establecido, en muchas ocasiones, la necesidad de nutrición enteral por PEG).

La duración del tratamiento ha sido prolongada, lo que es comparable a otros estudios, lo que es explicable porque uno de los criterios de la indicación de la PEG, es que la nutrición enteral se prevea de larga duración.

En esta serie se han registrado complicaciones generalmente gastrointestinales de poca significación. No hemos encontrado ninguna relación entre la presentación de las complicaciones y la edad, lo que no apoya la tesis de que ésta puede predecir la evolución del proceso¹⁵, tampoco se ha relacionado con ninguna otra variable estudiada. No se han registrado complicaciones de importancia que sí han sido relatadas en otros trabajos, aunque de forma esporádica (abscesos, hemorragias o peritonitis) ni se ha registrado mortalidad relacionada con la técnica a diferencia de otros estudios^{15,16,19}.

Una pequeña proporción de pacientes recuperaron la vía oral sin encontrar relación con ninguna otra variable. Aunque, al tratarse de un número muy pequeño de pacientes, se considera que no es factible hallar ningún tipo de dependencia, a pesar de haber empleado métodos de análisis no paramétricos.

Tabla III
Calidad de vida percibida antes y después de la PEG

	Antes de la PEG		Después de la PEG		
	Media $\pm$ ds	IC 95%	Media $\pm$ ds	IC 95%	Wilcoxon
Pacientes	3,37 $\pm$ 1,56	[3,07-3,68]	6,37 $\pm$ 2,53	[5,90-6,89]	$Z = -6,59^*$
Cuidadores	4,04 $\pm$ 1,76	[3,69-4,39]	6,87 $\pm$ 2,22	[6,39-7,28]	$Z = -6,83^*$

* $p < 0,001$.

La evaluación de la calidad de vida ha sido prácticamente en todos los casos calificada por el cuidador. Utilizar una escala de medida sencilla se apoya en dos motivos fundamentales; el primero es que no existe un cuestionario específico para evaluarla en esta situación²⁰ (varias patologías diferentes y una intervención concreta) y el segundo porque la escala analógico visual ha mostrado mayor correlación entre la CV percibida por el paciente y la CV que el cuidador percibe que tiene el paciente²¹ que un cuestionario genérico de CV como el EuroQol 5D. Es de destacar que tanto en los pacientes como en los cuidadores se registra una CV baja antes de la colocación de la PEG y se observa un aumento muy significativo de la percepción de la CV después de la PEG. En la misma línea están los resultados de Anís et al.²², 2006, que mediante una serie de preguntas encuentra diferencias a favor de la mejora de CV de los pacientes y los cuidadores. Así, el 60% de los pacientes volverían a elegir ponerse la PEG en caso necesario. Este hallazgo no coincide con Morton et al.²³, que en su estudio con pacientes oncológicos que recibían quimioterapia, refiere un descenso de la CV asociándola con la duración del tratamiento, al deterioro del índice de masa corporal y a las dificultades en la deglución que van apareciendo progresivamente, más que al hecho de recibir nutrición por la PEG, ya que al inicio del tratamiento nutricional por esta vía, observa un aumento de la CV.

La evaluación cuantitativa de la CV es una tarea difícil, el uso de cuestionarios incluyen los dominios físicos, psicológicos y socio-económicos de la salud. Si bien, el impacto de la patología de base es tan importante en este tipo de pacientes que para definir el grado en que una técnica o un tratamiento pueden afectarla se necesitan investigaciones con diseños dirigidos específicamente a evaluar este aspecto.

Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que existe un incremento progresivo en el uso de la PEG. La patología que con mayor frecuencia motivó la indicación fue la neurológica, siendo el tiempo medio de tratamiento mayor a un año, finalizándose en la mayoría de los pacientes con el fallecimiento. La calidad de vida experimenta una mejora después de la PEG tanto en los pacientes como en los cuidadores de esta serie.

Agradecimientos

Al servicio de gastroenterología y endoscopia del hospital de Alcoy por su colaboración.

Referencias

1. Isaacson M. Myocardial aneurysm causing esophageal obstruction; report of case presenting a double cardiac aneurysm with severe dysphagia necessitating gastrostomy. *New Orleans Med Surg J* 1948; 100 (12): 568-73.
2. Hashiba K. Técnica para la apertura de una gastrostomía endoscópica bajo el control y la manipulación. *Rev Paul Med* 1980; 95 (1-2): 37-8.
3. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15 (6): 872-5.
4. Pomerantz MA, Salomon J, Dunn R. Gastrostomía Permanente como una solución a algunos problemas nutricionales en los ancianos. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28 (3): 104-7.
5. Ponsky JL, Gauderer MWL. PEG: A non operative technique for feeding gastrostomy: Gastrointestinal endoscopy. 1981; 27: 9-11.
6. Sacks BA, Vine HS, Palestrant AM, Ellison HP, Shropshire D, Lowe R. A nonoperative technique for establishment of a gastrostomy in the dog. *Invest Radiol* 1983; 18: 485-7.
7. Russell TR, Brotman M, Norris F. Percutaneous gastrostomy: a new simplified and cost-effective technique. *Am J Surg* 1984; 148 (1): 132-7.
8. Ponsky JL, Gauderer MW, Stellato TA. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Review of 150 cases. *Arch Surg* 1983; 118 (8): 913-4.
9. Culebras JM, Martínez J, Chasco C, De la Hoz M, Hurtado G, Alonso A. Colocación de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1985; 68: 511-515.
10. Martín A, Espinós JC, Forné M, Rius J, Corbera G, Quintana S et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: study on 35 patients. *Med Clin (Barc)* 1994; 103 (12): 449-51.
11. Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, Luengo LM; Grupo NADYA-SENPE. Tendencias en nutrición enteral domiciliaria en España; análisis del registro NADYA 1992-2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 347-53.
12. Pereira JL, Belda O, Parejo J, Serrano P, Bozada JM, Fraile J. La gastrostomía endoscópica percutánea. Realidad en la práctica nutricional clínica intra y extrahospitalaria. *Rev Clin Esp* 2005; 205 (10): 472-7.
13. Tzong-Hsi Lee, Ling-Na Shih, Jaw-Town Lin. Clinical Experience of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Taiwanese Patients—310 Cases in 8 Years. *J Formos Med Assoc* 2007; 106 (8): 685-9.
14. Grant JP. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Initial Placement by Single Endoscopic Technique and Long-Term Follow-up. *Annals of Surgery* 1993; 217 (2): 168-174.
15. Chicharro L, Puiggrós C, Cots I, Pérez-Portabella C, Planas M. Complicaciones inmediatas de la gastrostomía percutánea de alimentación: 10 años de experiencia. *Nutr Hosp* 2009; 24: 73-6.
16. Pereira JL, Belda O, Parejo J, Serrano P, Bozada JM, Fraile J et al. La gastrostomía endoscópica percutánea. Realidad en la práctica nutricional clínica intra y extrahospitalaria. *Rev Clin Esp* 2005; 205 (10): 472-7.
17. Pereira Cunill JL, García-Lunax PP. Gastrostomía endoscópica percutánea. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 498-500.
18. Slater R. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: indications and management. *Br J Nurs* 2009; 18 (17): 1036-43.
19. Slim R, Koussa S, Awada H, Yaghi C, Honein K, Sayegh R. La migración en dos direcciones. *J Med Liban* 2009; 57 (4): 271-3.
20. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J, Escriba-Agúir V, Castello-Botia I, Guardiola-Wanden-Berghe R, Red de Malnutrición en Iberoamérica – CYTED. Evaluation of quality of life related to nutritional status. *BJN* 2009; 101: 950-60.
21. Wanden-Berghe C, Nolasco A, Sanz-Valero J, Planas M, Cuerda C, Group NADYA-SENPE. Health-related quality of life in patients with home nutritional support. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 219-25.
22. Anis MK, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Shah HA, Hamid S. Acceptability and outcomes of the Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) tube placement- patients' and care givers' perspectives. *Gastroenterology* 2006; 6: 37-42.
23. Morton RP, Crowder VL, Mawdsley R, Ong E, Izzard M. Elective gastrostomy, nutritional status and quality of life in advanced head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *ANZ J Surg* 2009; 79 (10): 713-8.

Original

Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama

M.^a J. Aguilar Cordero¹, E. González Jiménez², J. Álvarez Ferre³, C. A. Padilla López⁴, N. Mur Villar⁵, P. A. García López⁶ y M.^a C. Valenza Peña⁷

¹Catedrático de E. U. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada.

²Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada. ³Enfermera. Unidad de Hospitalización Crónica. Hospital Universitario "San Rafael". Granada. ⁴Grupo Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía. ⁵Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba. ⁶Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. Granada. ⁷Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama constituye el tumor ginecológico más frecuente entre las mujeres jóvenes de los países occidentales. Sus graves consecuencias para la salud y una cada vez más temprana edad de diagnóstico han llevado a analizar cuidadosamente sus causas y posibles medidas preventivas, convirtiéndose su estudio en un objetivo primario de la investigación epidemiológica.

Muestra y métodos: se revisaron 504 historias clínicas pertenecientes a pacientes de sexo femenino con edades comprendidas entre los 19 y los 91 años. Todas ellas diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama entre los años 2003 a 2008 en el Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada (España).

Resultados: se encontró una correlación significativa ($p = 0,001$) entre la edad de diagnóstico del cáncer, el tiempo de lactancia materna, y la existencia de antecedentes familiares y personales para cáncer. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas test (t-Student) entre la edad media de diagnóstico del cáncer y el hecho de haber tenido o no descendencia ($t = 0,559$, $p = 0,576$).

Conclusiones: la lactancia materna por períodos de tiempo superiores a seis meses, no sólo proporciona a los niños numerosos beneficios para su salud, sino que también puede proteger a la madre de enfermedades graves, como lo es el cáncer de mama.

(Nutr Hosp. 2010;25:954-958)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4994

Palabras clave: Duración de lactancia materna. Cáncer de mama. Antecedentes de riesgo. Embarazo. Prevención.

BREAST FEEDING: AN EFFECTIVE METHOD TO PREVENT BREAST CANCER

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common gynecological tumor in young women in Western countries. Its profound implications for health and an increasingly early age of diagnosis have been carefully analyzed its causes and possible preventive measures, making their study in a primary goal of epidemiological research.

Sample and methods: We reviewed medical records pertaining to 504 female patients aged 19 to 91 years. All of them were diagnosed and treated for breast cancer between 2003-2008 at the Hospital Universitario "San Cecilio" of Granada (Spain).

Results: We found a significant correlation ($p = 0.001$) between the age of cancer diagnosis, length of breastfeeding, and the existence of personal and family history for cancer. By contrast, there were no statistically significant differences test (t-test) between the average age of diagnosis of cancer and having had offspring or not ($t = 0.559$, $p = 0.576$).

Conclusions: Breastfeeding for periods of longer than six months, not only provides children with many health benefits, but may also protect the mother from serious diseases, such as breast cancer.

(Nutr Hosp. 2010;25:954-958)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4994

Key words: Breastfeeding duration. Breast cancer. Background risk. Pregnancy. Prevention.

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud.
Avda. Madrid, s/n.
18012 Granada (España).
E-mail: marijaguilar@telefonica.net

Recibido: 30-VI-2010.
1ª Revisión: 16-IX-0000.
Aceptado: 18-IX-2010.

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno ginecológico más frecuente en la mujer¹. En la actualidad, la incidencia en todo el mundo se estima en 720.000 casos por año, lo que equivale aproximadamente al 20% de todos los cánceres². De hecho, en los países desarrollados, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de 35 a 64 años de edad³. Sin embargo, del 17% al 36% de todos los cánceres de seno se producen en mujeres menores de 40⁴.

En los últimos años, son numerosos los estudios que sobre prevención del cáncer de mama se han llevado a cabo en todo el mundo. Sus principales objetivos han sido evaluar la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama, teniendo en cuenta el tiempo de lactancia materna, el número de embarazos y el de partos^{5,6}. Los resultados de estos estudios subrayan el papel fundamental desempeñado por los factores hormonales y reproductivos en el desarrollo del cáncer de mama^{7,8,9,10}.

En cuanto a la relación entre el embarazo y el cáncer de mama, existen dos hipótesis. Por un lado, la estrógeno-mitosis inducida puede ser suprimida, ya sea por el estriol, el principal estrógeno producido durante el embarazo, o por la hormona prolactina, también presente en altos niveles durante ese período^{11,12}. Altos niveles de estriol pueden proteger a una mujer de desarrollar posteriormente cáncer de mama¹³. Sin embargo, no está claro el papel de la prolactina en la enfermedad. Muchos autores afirman que una mayor concentración de prolactina no aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama¹⁴. Sin embargo, los resultados de otros estudios sí muestran que un aumento significativo en la concentración de esta hormona favorece el crecimiento del cáncer de mama en células de ratas¹⁵.

De acuerdo con Levine y Dolin (1992)¹⁶, el embarazo reduce el riesgo de cáncer de mama, debido a la excreción de agentes carcinógenos lipofílicos por la madre a través de la grasa fetal y el vernix. Hakansson et al. (1995)¹⁷ y más recientemente, Susanne et al. (2009)¹⁸, informaron que la leche humana *in vitro* induce a la apoptosis o muerte celular programada de diversas variedades de células cancerosas. A pesar de los resultados de todos esos estudios, todavía existe controversia en relación con las hormonas y sus posibles efectos sobre el desarrollo del cáncer de mama¹⁹. Una de las razones, al parecer, se debe a la compleja naturaleza de los tumores de mama²⁰. Sin duda, se necesitan más estudios para alcanzar resultados concluyentes.

La lactancia materna es otro aspecto a investigar, en tanto que pruebas crecientes muestran que las mujeres que amamantan reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama^{21,22}. Si bien es cierto que, a largo plazo, la protección ofrecida por la lactancia materna es mayor en las mujeres pre-menopáusicas^{23,24}. Algunos de los aspectos que podrían explicar tales efectos protectores son la reducción de los estrógenos y la eliminación de

líquidos a través de la mama, esto es, la excreción de agentes cancerígenos a través del tejido mamario durante el proceso de la lactancia materna²⁵.

Según datos de los últimos estudios realizados, el drástico incremento de los tumores de mama en los últimos años está estrechamente relacionado con la correspondiente disminución en la tasa de natalidad, así como de períodos más cortos de lactancia²⁶. Los resultados obtenidos llegaron a evidenciar que el riesgo relativo de padecer cáncer de mama disminuyó en un 7,0% por cada nacimiento, al que se añade otra disminución del 4,3% por cada 12 meses de lactancia materna²⁷.

A pesar de estos estudios, muchos investigadores siguen escépticos en cuanto a la protección que contra el cáncer de mama pueda proporcionar la lactancia materna²⁸. Afirman que los datos obtenidos hasta ahora son insuficientes y, en muchos casos, llegan a ser contradictorios. Sin embargo, una tasa ligeramente inferior de cáncer de mama se ha observado en las mujeres que amamantan a sus hijos durante más de 12 meses²⁹. Estos resultados parecen apuntar a una relación inversa entre la duración del período de la lactancia materna y el riesgo de cáncer de mama³⁰. El tamaño de la disminución en el riesgo relativo de cáncer de mama asociado con la lactancia materna no difirió significativamente de las mujeres en los países desarrollados y en desarrollo, y no varió significativamente por la edad o el origen étnico³¹.

El objeto principal de este estudio ha sido proporcionar nuevos datos epidemiológicos sobre la relación entre el cáncer de mama y algunos aspectos del embarazo y el período de lactancia. Para ello, se desarrolló un estudio retrospectivo a partir de un grupo de 504 mujeres pertenecientes todas ellas a la provincia de Granada, diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en el Hospital Universitario San Cecilio.

Objetivos

Los objetivos a alcanzar en el estudio fueron los siguientes:

- Evaluar la edad de diagnóstico del cáncer de mama entre aquellas mujeres que habían tenido hijos, frente a la edad de diagnóstico entre aquellas otras que no habían tenido descendencia; y distinguir entre las que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama y las que no los tienen.
- Evaluar la edad de diagnóstico del cáncer de mama entre las mujeres con y sin descendencia. Entre las primeras se definieron tres grupos: las que no lactaron o lo hicieron menos de tres meses, las que dieron el pecho entre tres y seis meses y, en tercer lugar, aquellas que dieron el pecho más de seis meses. También en estos grupos se distinguieron entre las que presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama y las que no.

Muestra

La muestra objeto de estudio estaba formada por 504 mujeres de entre 19 y 91 años de edad. Todas ellas fueron diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en el Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada durante los años 2003 a 2008.

Metodología

Se llevó a cabo una recogida de datos retrospectiva a partir de las historias clínicas, en torno a las cuales se obtuvieron datos, como la edad de diagnóstico, el tiempo de lactancia y la existencia o no de antecedentes familiares de cáncer. Para el análisis estadístico se hizo uso del programa informático SPSS versión 15.0 para Windows, a través del cual se llevó a cabo la estadística descriptiva y el análisis de la varianza para verificar la existencia de significación estadística entre los factores considerados. Previo a la recogida de datos, fue necesario contar con la aprobación por parte del Comité de Ética del hospital.

Resultados

Se efectuó un análisis descriptivo de las mujeres que habían tenido hijos, frente a aquellas otras que no. El análisis de los datos muestra como del total de la muestra (504), únicamente 135 mujeres no habían tenido descendencia. Por el contrario, 369 mujeres habían tenido al menos un hijo. La figura número 1 muestra más claramente estos resultados.

En relación con el factor de riesgo paridad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas test (t-Student) entre la edad media de diagnóstico del

cáncer y el hecho de haber tenido o no descendencia ($t = 0,559$, $p = 0,576$).

Respecto del conjunto total de mujeres que habían tenido descendencia, éstas fueron reagrupadas en tres subgrupos en función de la duración media del período de lactancia. Además, se distinguió entre las que presentaban antecedentes familiares directos de cáncer de mama, frente a aquellas otras que no los tenían. El primer grupo estaba compuesto por mujeres que no habían amamantado al pecho a sus hijos. El segundo, estaba compuesto por mujeres que dieron el pecho por hasta tres meses. Un tercer grupo formado por aquellas mujeres que dieron lactancia materna por un período comprendido entre tres y seis meses. Finalmente, un cuarto grupo compuesto por aquellas mujeres que habían amamantado a sus hijos por períodos de tiempo superiores a seis meses.

En relación con la muestra total de mujeres que habían tenido hijos y que carecían de antecedentes familiares y personales para cáncer de mama, centrándonos en el grupo de las que no habían amamantado al pecho a sus hijos ($n = 132$), éstas fueron diagnosticadas de cáncer de mama a la edad aproximada de 57 años. Por su parte, aquellas mujeres que habían amamantado a sus hijos por un período de hasta tres meses ($n = 44$), fueron diagnosticadas de cáncer de mama a una edad ligeramente superior a la del primer grupo, esto es, a los 58 años aproximadamente. Respecto del grupo de mujeres que dieron el pecho a sus hijos por un período temporal de entre tres y seis meses ($n = 17$), la edad de diagnóstico del tumor resultó ser bastante inferior a la encontrada entre los dos grupos anteriores, esto es, a los 52 años aproximadamente. Con relación al grupo de mujeres que dieron el pecho a sus hijos por un período de seis meses en adelante ($n = 21$), los resultados obtenidos muestran como la edad de diagnóstico se incrementa considerablemente hasta alcanzar los 69 años de edad aproximadamente.

Considerando la existencia de antecedentes familiares y personales de cáncer, para el grupo de las 155 pacientes con historia personal y familiar de cáncer de mama y que nunca habían amamantado a sus hijos ($n = 97$), éstas fueron diagnosticadas de cáncer de mama a una edad promedio de 54 años, esto es, cuatro años antes que en el grupo de mujeres que nunca habían amamantado al pecho y que carecían de antecedentes familiares y personales para este tipo de tumor.

Dentro de este grupo de pacientes con un historial familiar de cáncer, aquellas mujeres que habían amamantado por períodos de entre tres y seis meses ($n = 14$), fueron diagnosticadas de cáncer de mama a edades ligeramente inferiores a las descritas en los dos grupos previos, encontrándose la edad media de diagnóstico a los 53 años de edad aproximadamente. Por último, aquellas mujeres que dieron lactancia materna durante más de seis meses ($n = 10$) fueron diagnosticadas a una edad mucho más avanzada que en los grupos de pacientes previos, es decir, a una edad media de 69-70 años, aproximadamente. La figura número 2 muestra los resultados descritos.

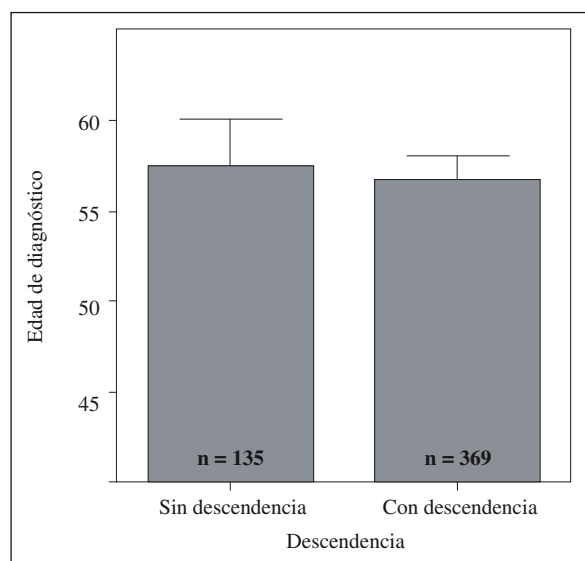


Fig. 1.—Edad de diagnóstico de cáncer para mujeres con descendencia y sin ella.

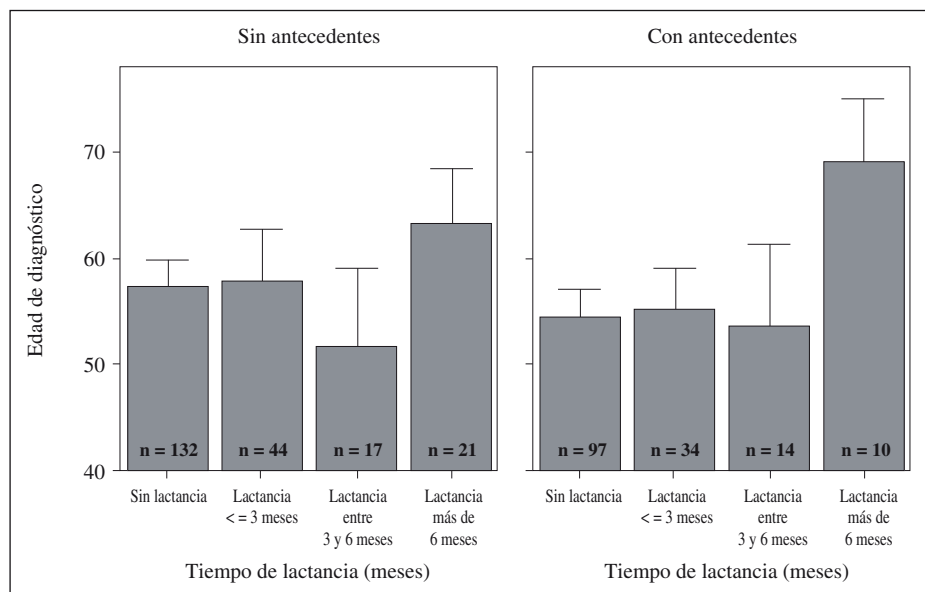


Fig. 2.—Edad de diagnóstico de cáncer para mujeres con antecedentes y sin antecedentes de cáncer y su relación con el tiempo de lactancia materna.

Considerando la interacción entre el tiempo de lactancia materna, edad de diagnóstico y antecedentes familiares y personales para cáncer, se encontró una correlación significativa ($p = 0,001$), aunque más estrecha para el grupo de mujeres con descendencia y antecedentes familiares y personales de la enfermedad ($n = 10$).

Discusión/conclusión

No existe consenso entre los investigadores acerca del papel protector del embarazo y la lactancia frente al desarrollo del cáncer de mama en la mujer. No obstante, es evidente que ambos procesos influyen positivamente en la diferenciación del epitelio mamario, y en la reducción de los niveles de ciertas hormonas, como los estrógenos, cuyos efectos se relacionan con el cáncer de mama^{32,33}.

Los resultados de nuestro estudio muestran la existencia de una correlación significativa entre el tiempo de lactancia materna y la edad de diagnóstico del cáncer de mama, entre aquellas pacientes con antecedentes familiares y personales de cáncer. En otras palabras, períodos prolongados de lactancia al pecho parecen ser la causa de una disminución del riesgo y la incidencia del cáncer de mama entre mujeres con descendencia y en modo especial entre aquellas con antecedentes familiares y personales de riesgo para cáncer.

Basándose en estos resultados, y en alusión a lo descrito por otros autores³⁴, la incidencia de cáncer de mama en los países desarrollados podría reducirse en más del 50% entre aquellas mujeres con descendencia si éstas proporcionasen más lactancia al pecho y por mayores períodos de tiempo a sus hijos. Más concretamente, si las mujeres menores de 70 años amamantaran a sus hijos durante más de seis meses (algo que tiempo atrás solía ser lo normal), la incidencia de cáncer de mama descendería del 6,3% al 2,7%³⁴.

En consecuencia, la tendencia moderna a no amamantar parece ser un factor crucial para el reciente incremento de los tumores de mama. Este fenómeno ha sido confirmado por estudios epidemiológicos que indican que, cuando una mujer no amamanta al pecho a sus hijos, aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. De hecho, ese riesgo disminuye a un ritmo del 4,3% por cada año que una mujer amamanta a sus hijos³⁴. Lamentablemente, el número de mujeres que optan por la alimentación con biberón es cada vez mayor, circunstancia que contribuye en gran medida a la paulatina desaparición de la lactancia materna.

En conclusión, la lactancia materna por períodos de tiempo superiores a seis meses, no sólo proporciona a los niños numerosos beneficios para su salud, sino que también puede proteger a la madre de enfermedades graves, como lo es el cáncer de mama, convirtiéndose así en un aliado potencial en la lucha contra los tumores de mama. Por tanto y teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta conveniente seguir profundizando en el estudio de los beneficios que la lactancia materna puede suponer en la prevención del cáncer de mama.

Referencias

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer Statistics, 2004. *Ca Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting Highlight: Updates international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357-3365.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publication, 1997.
5. Ainslie NB, Ojeda Fournier H. Creating a realistic breast: the nipple-areola reconstruction. *Plast Surg Nurs* 1996; 16: 156-165.
6. Soon Young Lee, Miyong TK, Seon Wookim, Mi Sook Song, Soo Jin Yoon. Effect lifetime lactation on breast cancer risk: A

- Korean women's cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 390-393.
7. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 81-87.
 8. Enger SM, Ross rk, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 118-123.
 9. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill AL, Bernstein L. Breast-feeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 365-369.
 10. Gilliland FD, Hunt WC, Baumgartner KB, et al. Reproductive risk factors of breast cancer in Hispanic and non-Hispanic white women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 683-692.
 11. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 37-42.
 12. Martínez-León MA, Xercavins J. Cancer de mama y embarazo. *Clin Invest Gin Obst* 1996; 23 (9): 362-369.
 13. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138 (1): 91-98.
 14. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The Oncologist* 2002; 7: 279-287.
 15. Gwyn KM, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1 (3): 239-243.
 16. Levine RS, Dolin P. Pregnancy and breast cancer: a possible explanation for the negative association. *Med Hypotheses* 1992; 38: 278-283.
 17. Hakansson A, Zhivotovsky B, Orrenius S, Sabharwal H, Svanborg C. Apoptosis induced by a human milk protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8064-8068.
 18. Susanne M, Rough MS, Pauline Sakamoto, Caroline H. Fee, MA, Clarie B, Hollenbeck PhD. Qualitative Analysis of Cancer Patients' Experiences Using Donated Human Milk. *J Hum Lact* 2009; 25 (2): 211-219.
 19. Bernstein Land Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 48-65.
 20. Clamp A, Danson S and Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol* 2002; 3: 611-619.
 21. Lipworth L, Renee B, Dimitrios T. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 302-312.
 22. Morán M, Naveiro JC, Blanco E, Cabañeros I, Rodríguez M, Peral A. Prevalencia y duración de la lactancia materna. Influencia sobre el peso y la morbilidad. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 213-217.
 23. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breast-feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *The Lancet* 2002; 360: 187-195.
 24. Tongzhang Z, Li D, Yi L, Bing Z, Yan W, Yongxiang Ch, Yawei Z et al. Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1129-1135.
 25. Zheng T, Holford R, Mayne S, Owens P, Zhang Y, Boyle P. Lactation and breast cancer risk: a case control study in Connecticut. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 1472-1476.
 26. Donegan W. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 244-252.
 27. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 36-47.
 28. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 1998; 76: 182-188.
 29. Kalachc A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 33-36.
 30. McCredie MRE, Dite GS, Giles GG, Hopper JL. Breast cancer in Australian women under the 40 age. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 189-198.
 31. Clemon M and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-285.
 32. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3243-3253.
 33. Stuver SO, Hsieh CC, Bertone E, Trichopoulos D. The association between lactation and breast cancer in an international case-control study: a re-analysis by menopausal status. *Int J Cancer* 1997; 71: 166-169.
 34. Woodman I. Breast-Feeding reduced risk of breast cancer, says study. *British Medical Journal* 2002; 27: 184.

Original

Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE

C. Wanden-Berghe*, J. C. Puiggrós, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, A. Rabassa-Soler, J. A. Irlles, A. Romero, M. A. Martínez-Olmos, E. Camarero, M. Lecha, C. Gómez-Candela, A. Vidal, L. Laborda, A. Zapata, L. M. Luengo, A. Pérez de la Cruz, M. A. Penacho, D. De Luis, R. M. Parés, Y. García, P. Suárez, J. M. Sánchez-Migallón, A. Apezetxea, P. Matía, C. Martínez, E. Martí, C. Garde, A. Muñoz, B. Cánovas, M. A. Bobis, J. Ordóñez; Grupo NADYA-SENPE

*Hospital General Universitario de Alicante. Universidad CEU Cardenal Herrera. Elche. Alicante. España.

Resumen

Objetivo: Describir las características de la Nutrición Enteral Domiciliaria (NED) en España, registrada por el grupo NADYA-SENPE durante el año 2009.

Material y métodos: Recopilación y análisis descriptivo de los datos del registro de NED del grupo NADYA-SENPE desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2009.

Resultados: Se registraron 6.540 pacientes, 5,11% más que en el año anterior y 6.649 episodios de NED (3.135 en mujeres, 47,93%) pertenecientes a 32 centros hospitalarios. Siendo 6.238 (95,38%) mayores de 14 años. La edad media en los menores de 14 años fue de $3,67 \pm 2,86$ y de $72,10 \pm 16,89$ en los mayores de 14 años. La enfermedad de base que se registró con más frecuencia fue la neurológica en 2.732 (41,77%) ocasiones, seguida de la neoplasia en 1.838; 28,10%. La vía de acceso se registró en 1.123 (17,17%) de los episodios, siendo más frecuente la administración por sonda nasogástrica 562 (50,04%). El tiempo medio de tratamiento nutricional fue de 323 días (10,77 meses). Finalizaron 606 episodios de NED, siendo el motivo más frecuentes el fallecimiento del enfermo, lo que aconteció en 295 (48,68%) ocasiones y el paso a alimentación oral en 219 (36,14%). Los pacientes mantenían una actividad normal en 2.162 episodios de NED (32,55%) y en 2.468 (37,13%) hacían vida "cama-sillón". El grado de dependencia fue "total" en 2.598 (39,07%) de los episodios registrados.

El suministro de la fórmula nutricional se realizó desde el hospital en 4.183 (62,91%) casos y por la farmacia de referencia en 2.262 (el 34,02%) y el material fungible se suministró desde el hospital en 3.531 (53,11%) de los casos.

Conclusiones: El número de pacientes con NED registrados es superior al del año 2008, continuando con el incremento progresivo desde el inicio del registro. Las características de los mismos mantiene el mismo perfil que en años anteriores con pequeñas variaciones.

(Nutr Hosp. 2010;25:959-963)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4923

Palabras clave: Nutrición enteral. Servicios de atención de salud a domicilio. Apoyo nutricional. Registros.

Correspondencia: Carmina Wanden-Berghe.
Universidad Cardenal Herrera.
C/ Carmelitas, 3. 03203 Elche (España).
E-mail: carminaw@telefonica.net

Recibido: 24-VII-2010.

Aceptado: 18-IX-2010.

THE SPANISH HOME ENTERAL NUTRITION REGISTRY OF THE YEAR 2009; FROM THE NADYA-SENPE GROUP

Abstract

Objective: To describe the Home Enteral Nutrition Characteristics (HEN) recorded by the group NADYA-SENPE during 2009.

Material and methods: collection and analysis of the data voluntarily recorded in the HEN registry from the NADYA-SENPE group from January 1st to December 31st.

Results: 6.540 HEN patients were registered, 5,11% more than the previous year and 6,649 episodes (3,135 in women, 47,93%) from 32 different hospitals. 6,238 of them (95,38%) were over 14 years. The mean age of the patients under 14 yr was $3,67 \pm 2,86$ and it was $72,10 \pm 16,89$ in those over 14 yr group. The base illness registered more frequently was the neurological disorders in 2,732 (41,77%) patients, followed by cancer patients in 1,838; 28,10%. The enteral access route was registered in 1,123 (17,17%) of the episodes, being more frequent the administration by nasogastric tube 562 (50,04%). The mean length of nutritional treatment by episode was 323 days (10,77 months). 606 episodes of HEN ended, being the principal reasons for discontinuing treatment the patient death in 295 (48,68%) occasions. The transition to oral feeding occurred in 219 (36,14%) cases. Patients maintained normal activity in 2,162 (32,55%) HEN episodes and 2,468 (37,13%) cases were living "bed-couch". The level of dependence was "total" in 2,598 (39,07%) of the episodes recorded.

The nutritional formula was provided by the hospital in 4,183 (62,91%) cases and by the reference pharmacy in 2,262 (el 34,02%). Consumables were provided by the hospital in 3,531 (53,11%) cases.

Conclusions: The number of HEN patients recorded increased from the year 2008, continuing the gradual growth increase since the start of registration. The characteristics of the patients remain in the same profile as in previous years.

(Nutr Hosp. 2010;25:959-963)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4923

Key words: Enteral nutrition. Home care services. Nutritional support. Registries.

Introducción

La nutrición enteral es el método de primera elección para nutrir a los pacientes que, manteniendo la función del sistema digestivo¹, no pueden cubrir las necesidades nutricionales con la forma de alimentación natural. Este tipo de tratamiento nutricional siempre que la situación clínica del paciente lo permita, es conveniente que se realice en el domicilio, ya que generalmente tienen que ser administrados por largos periodos de tiempo¹. La administración en el domicilio va a posibilitar que el paciente pueda estar integrado en su entorno socio-familiar y en muchas ocasiones permitirle el desarrollo de sus actividades cotidianas. Además, los resultados obtenidos han evidenciado que el paciente refiere un alto grado de satisfacción y el cumplimiento del tratamiento nutricional en el domicilio es adecuado y se realiza de forma segura².

La información que se obtiene de los registros³ como el del grupo NADYA es de gran relevancia

para los profesionales, ya que les indica cómo evoluciona la actividad que tiene este tratamiento, y las características de los pacientes. Así mismo, puede ser importante para la administración de los recursos sanitarios, ofreciendo nuevos indicadores que faciliten la toma de decisiones al aportar respuestas a los servicios de gestión sanitaria, probablemente contribuyendo a una mejor gestión relacionada con el tratamiento nutricional domiciliario en los diferentes entornos asistenciales.

El Objetivo de este trabajo es Exponer los resultados del Registro de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria —NADYA— del ejercicio 2009.

Material y métodos

Análisis descriptivo de los datos recogidos en el Registro del grupo NADYA-SENPE (www.nadya-senpe.com) desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2009. Siendo los criterios de inclusión en el registro,

Tabla I
Distribución geográfica de los registros de NADYA 2009

<i>Comunidad</i>	<i>Ciudades</i>	<i>Centros participantes</i>	<i>N.º de registros</i>
Andalucía	Córdoba	5	1.572
	Granada		
	Málaga		
	Sevilla		
Asturias	Oviedo	1	4
Canarias	Las Palmas de Gran Canaria	2	38
	Santa Cruz de Tenerife		
Cantabria	Santander	1	1
Castilla La Mancha	Toledo	1	1
Castilla y León	León	2	267
	Ponferrada		
Cataluña	Badalona	8	3.244
	Barcelona		
	Igualada		
	Lérida		
Extremadura	Badajoz	1	86
Galicia	Santiago de Compostela	2	424
Madrid	Madrid	3	660
País Vasco	Bilbao	3	127
	San Sebastián		
C. Valenciana	Alcoy	2	115
	Valencia		

aquellos pacientes no hospitalizados con tratamiento nutricional enteral por cualquier vía (oral, sonda nasointestinal u ostomías) y que recibieron igual o más de 900 kcal al día de sus requerimientos energéticos en forma de fórmula químicamente definida o bien que supusiera el 75% de los mismos.

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables, representando las más relevantes en tablas y figuras. El control de la calidad de la información se efectuó a través de tablas de doble entrada y los errores encontrados se corrigieron mediante la consulta con los originales.

Resultados

Durante el año 2009, se registraron 6.540 pacientes y 6.644 episodios de Nutrición Enteral Domiciliaria (NED), lo que significa una prevalencia de 141,68 nutriciones domiciliarias por millón de habitantes en el año 2009. De ellas, 3.135 (47,93%) se administraron a mujeres. En el registro participaron 32 centros hospitalarios, cuya distribución geográfica se muestra en la Tabla I. La media de aportaciones por centro hospitalario fue de $204,37 \pm 416,31$ pacientes, con una mediana de 83,5 (mínimo = 1 y máximo = 2.270).

Se han registrado 6.238 (95,38%) pacientes mayores de 14 años, con una edad media de $72,10 \pm 16,89$ años. De los que 3.240 (51,94%) fueron varones. En los 302 (4,72%) menores de 14 años, la edad media fue de $3,67 \pm 2,86$ años. La distribución por edades se muestra en la figura 1.

La enfermedad de base más frecuentemente registrada fue “neurológica” en 2.732 (41,77%) ocasiones, seguida de la patología oncológica en 1.838 (28,10%), (fig. 2). La vía de acceso se registró en 1.123 (17,17%) de los episodios (fig. 3), siendo más frecuente la administración por sonda nasogástrica 562 (50,04%) seguida por la vía oral en 305 (27,15%). El tiempo medio de tratamiento nutricional por paciente fue de 10,77 meses (323,1 días). Finalizaron 606 episodios de NED, el motivo más frecuente fue el fallecimiento del enfermo, lo que aconteció en 295 (48,68%) ocasiones y el paso a la alimentación habitual en 219 (36,14%), en 21 (3,46%) de los episodios se produjo el cambio de la vía oral a una vía entérica, uno de los episodios (0,16%) finalizó ante la necesidad de pasar a nutrición parenteral, por fracaso del tratamiento nutricional se suspendieron 7 (1,15%) episodios y en 3 ocasiones (0,49%) por falta de soporte, recogiendo entre “otras causas de finalización” 60 (9,90%) episodios. Los pacientes mantenían una actividad normal durante el tratamiento en 2.162 de los episodios (32,55%), limitada en 1.944 (29,72%), en 2.468 (37,13%) hacían vida “cama-sillón” y 53 (0,81%) estaban inconscientes. Eran independientes para todas sus actividades en 2.101 (32,12%) de los episo-

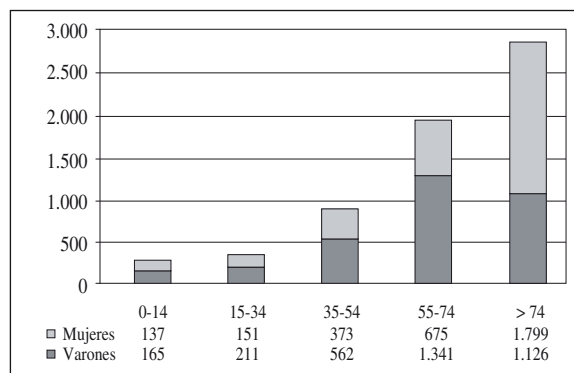


Fig. 1.—Distribución por edad de los pacientes con NED, NADYA 2009.

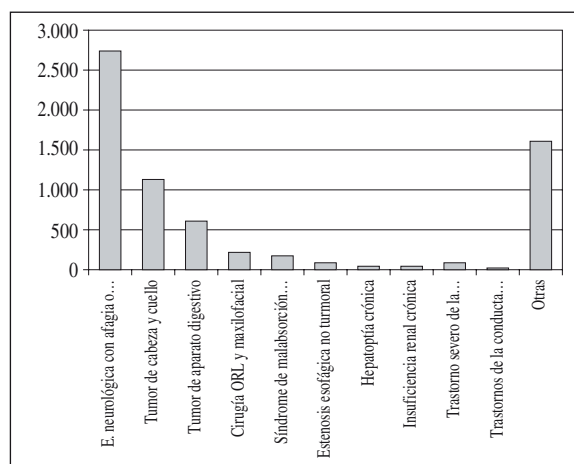


Fig. 2.—Patología de los pacientes con NED, NADYA 2009.

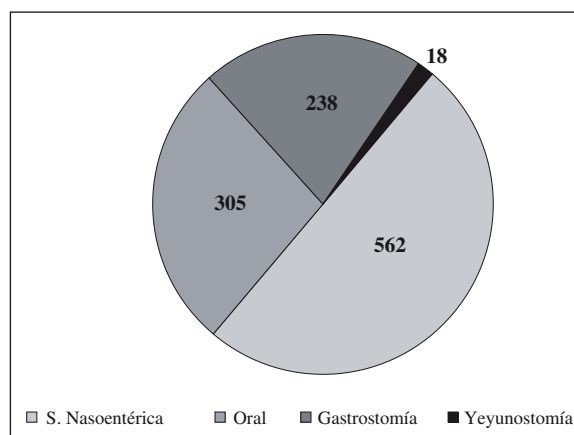


Fig. 3.—Vía de administración de la nutrición, NADYA 2009.

dios registrados y totalmente dependientes en 2.598 (39,07%), necesitando ayuda parcial en 1.629 (24,90%) ocasiones.

El suministro de la fórmula nutricional se realizó desde el hospital en 4.183 (62,91%) casos y por la farmacia de referencia en 2.262 (el 34,02%), Atención Primaria en 200 (3,05%) y por una empresa comercial en 4 (0,06%). El material fungible se suministró desde

el hospital en 3.531 (53,11%) de los casos, por Atención Primaria en 709 (10,84%) y no precisaban 2.393 (36,59%).

Discusión

Encontramos publicaciones de nueve registros, a nivel mundial, que comparten algunas características comunes con el registro NADYA. Las entidades responsables de los mismos suelen ser sociedades científicas, al igual que SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) responsable de NADYA, otras como Oley-ASPEN (Oley-American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), FACGF (Federal Association of Clinical Geriatric Facilities), son o han sido responsables de algún registro de nutrición domiciliaria, aunque hay dos registros que dependen directamente de entidades hospitalarias⁴. También están publicados algunos trabajos que comunican datos referentes a nutrición enteral domiciliaria tanto a nivel local¹ (comunidades, provincias), nacional y continental⁵. Aunque a pesar de estos datos publicados, la prevalencia encontrada en ellos no son comparables entre sí, ni con los datos de NADYA ya que los criterios que definen la nutrición enteral domiciliaria y que son asumidos en cada uno de ellos no son homogéneos^{6,7}, tampoco son comparables los resultados de otros registros con las características de nuestros pacientes, si tenemos en cuenta criterios que introducirían un gran sesgo de selección, como por ejemplo, el hecho de que en EE.UU solo se financian NED en las que se prevé una duración superior a 3 meses¹ ante lo que, teniendo en cuenta esta premisa, sería fácil esperar un predominio de cierto tipo de vías de administración, de algún tipo de patología e incluso una desviación de la media de edad respecto a otros registros.

Desde el inicio del registro NADYA, es constante el incremento, año tras año, del número de episodios de nutrición enteral domiciliaria⁸, lo que también observamos en éste periodo de registro del año 2009, con 5,11% más que en el año 2008⁹. En los resultados de todos los años registrados se ha observado un predominio de la patología neurológica sobre la oncológica y de ambas sobre todas las demás⁶⁻¹³. La vía de administración se ha registrado en una pequeña proporción (17,17%) de los casos, lo que no nos permite hacer comparaciones respecto a años anteriores que informaban que la vía oral fue la más frecuentemente empleada, desconocemos si el motivo de que este año hayamos encontrado una mayor frecuencia de la vía nasointestinal se debe a la falta de cumplimentación de este dato.

La duración media del tratamiento nutricional también ha ido aumentando, de 8,8 y 9,42 meses durante los registros de 2006¹, 2007⁷ respectivamente, alcanzando los 10 meses en 2008⁹ para acercarse a los 11

meses en el registro actual (10,77 meses) este hecho lleva a pensar que hay algún artefacto en la cumplimentación del registro que se debe revisar, incidiendo especialmente en la fecha de cierre de los episodios, ya que hay datos que indica que no tendría por qué haber sido así, como que la distribución por tipo de patología haya variado.

La edad media de los pacientes por encima de 14 años, es otra de las variables que va en aumento al mismo tiempo que disminuye su dispersión⁸, siendo este un hecho que también se observa en los menores de 14 años pero por el contrario acompañada de una disminución de la edad media.

Entre los motivos de finalización del episodio de NED, aunque sigue siendo el fallecimiento la causa más frecuente, se observa una tendencia al aumento de la frecuencia en el paso a la alimentación oral.

A pesar de las posibles limitaciones que pueda tener un registro de estas características, voluntario y no incentivado, en un medio con una importante presión asistencial y aunque hay que tener en cuenta que no todos los hospitales en los que se hace nutrición enteral domiciliaria introducen los datos, debido probablemente a que la NED tiene varios prescriptores en una misma institución y/o diferentes servicios de control y seguimiento. El registro NADYA ofrece la única fuente de información que el clínico tiene disponible respecto a las características y evolución de este tipo de tratamiento en España y de los pacientes que lo reciben, por ello consideramos que es una aportación muy relevante, por ello agradecemos a la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral SENPE, a todos los miembros del Grupo NADYA y a B. Braum S.A. que con su colaboración permiten que el registro nacional de nutrición enteral domiciliaria se mantenga y continúe con vocación de seguir mejorando la información aportada.

Referencias

1. Cuerda C, Chicharro ML, Frías L, García Luna PP, Cardona D, Camarero E et al. Registro de la nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2008; 23 (2): 95-9.
2. García de Lorenzo A, Alvarez J, Calvo MV, Celaya S, Cruz A, Cuerda C et al. V Foro de debate SENPE. Problemática actual de la nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. *Nutr Hosp* 2008; 23 (2): 81-4.
3. Gómez Candela C, Cos Blanco A, García Luna PP, Pérez de la Cruz A, Luengo Pérez LM, Iglesias Rosado C et al. Complicaciones de la nutrición enteral domiciliaria. Resultados de un estudio multicéntrico. *Nutr Hosp* 2003; 18 (3): 167-73.
4. Castelló-Botía I, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Artificial Nutritional Support Registries: systematic review. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 711-16.
5. Moreno JM, Shaffer J, Staun M, Hebuterne X, Bozzetti F, Pertkiewicz M et al. Home Artificial Nutrition Working Group- ESPEN. Survey on legislation and funding of home artificial nutrition in different European countries. *Clin Nutr* 2001; 20: 117-123.
6. Luengo Pérez LM, Chicharro ML, Cuerda C, García Luna PP, Rabassa Soler A, Romero A et al. Registro de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 655-60.

7. Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Moreno JM y Grupo NADYA-SENPE. Presentación del nuevo Registro español de pacientes con Nutrición Artificial Domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 491-5.
8. Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, Luengo LM and the NADYA-SENPE group. Trends in home enteral nutrition in Spain; analysis of the NADYA registry 1992-2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 347-53.
9. Pedrón C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Irlés JA et al. Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008. *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 730-35.
10. Planas M, Castellá P, García Luna P, Chamorro J, Gómez Candela C, Carbonell MD et al. Nutrición enteral domiciliaria (NED): Registro Nacional del año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18 (1): 34-8.
11. Planas M, Castellá P, García Luna P, Parés J, Chamorro J, Camarero E et al. Nutrición Enteral Domiciliaria (NED): Registro Nacional 2001. *Nutr Hosp* 2004; 19 (3): 145-9.
12. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Chamorro J, Zamarrón I, Parés RM et al. Registro Nacional de la nutrición enteral domiciliaria del año 2002. *Nutr Hosp* 2005; 20 (4): 254-8.
13. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Martí E. Registro Nacional de la Nutrición Enteral Domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 71-4.

Original

Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática

R. Camberos-Solis¹, A. Jiménez-Cruz², M. Bacardí-Gascón² y J. M. Culebras³

¹Médico Residente de la Especialidad de Cirugía General. Hospital Regional n.º 110 del IMSS. Guadalajara. Asistente de Investigación del Postgrado en Nutrición de la Facultad de Medicina y Psicología. Tijuana. Universidad Autónoma de Baja California. México. ²Profesor del Postgrado en Nutrición de la Facultad de Medicina y Psicología. Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana. B. C. México. Facultad de Medicina y Psicología. Posgrado en Nutrición. ³Director de Nutrición Hospitalaria. Jefe de Servicio de Cirugía. Hospital Universitario de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España.

Resumen

Antecedentes: La cirugía bariátrica se ha incrementado sustancialmente en los últimos años. Sin embargo, existen controversias sobre la efectividad y seguridad a largo plazo.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en Y de Roux (BGRY) y de la banda gástrica (Band).

Metodología: Se realizó una búsqueda de estudios clínicos aleatorizados y de cohorte, que utilizaron el BGRY y la Band, con seguimiento de ≥ 48 meses, con descripción de pérdida de peso, complicaciones y mortalidad.

Resultados: Cuatro trabajos aleatorizados y un estudio prospectivo cumplieron con los criterios de inclusión. La pérdida de peso promedio fue mayor con el BGRY (27%-39%) que con la Band (13%-35%). El índice de complicaciones es alto con ambos procedimientos. El índice de reoperaciones es más alto con la Band.

Conclusiones: Los resultados observados en esta revisión no son suficientes para generalizar la efectividad y seguridad de la cirugía bariátrica en diferentes sistemas sanitarios.

(Nutr Hosp. 2010;25:964-970)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4821

Palabras clave: Cirugía bariátrica. Obesidad. Tratamiento. Pérdida de peso. Mortalidad.

Introducción

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado cifras alarmantes en países desarrollados y en vías de desarrollo¹⁻⁵. Estados Unidos ocupa el primer lugar a nivel

LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS AND GASTRIC

Abstract

Background: Bariatric surgery has increased substantially in the last years. However, there are controversies of the long-term efficacy and safety.

Objective: To evaluate the long-term efficacy and safety of Roux-en-Y gastric bypass (BGRY) and gastric banding (Band) in randomized controlled trials and cohort studies.

Methods: We searched for randomized controlled trials and cohort studies of BGRY and Band, with a follow-up ≥ 48 months, with description of weight loss, complications and mortality.

Results: Four randomized trials and one cohort study met the inclusion criteria. Mean weight loss was greater with BGRY (27%-39%) than with Band (13%-35%). In both procedures the complication rate is high. Second operation rate is higher with Band.

Conclusions: The outcomes observed from this revision are not sufficient to generalize the efficacy and safety of bariatric surgery to population attended at different health care systems.

(Nutr Hosp. 2010;25:964-970)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4821

Key words: Bariatric surgery. Obesity. Treatment. Weight loss. Mortality.

mundial en prevalencia de obesidad y México el segundo⁶ (OECD Health Data 2008). Existen evidencias sobre la asociación entre obesidad y el riesgo de comorbilidades multisistémicas, principalmente asociada a enfermedades cardiovasculares y metabólicas⁷⁻¹². Los tratamientos mediante dieta, cambios en el estilo de vida y suplementos alternativos han mostrado resultados discretos con altas tasas de fracaso¹³⁻¹⁷. El manejo farmacológico mediante orlistat, sibutramina y rimonabant han mostrado pérdidas modestas de peso a corto plazo comparados con placebo, sin embargo, no se ha demostrado su seguridad y efectividad en periodos mayores de 2 años con Sibutramina y Rimonabant, y

Correspondencia: Arturo Jiménez-Cruz.
Universidad Autónoma de Baja California.
Av. Tecnológico. 14418 Tijuana. Baja California. México.
E-mail: ajimenez@uabc.mx

Recibido: 8-III-2010.
1ª Revisión: 20-V-2010.
Aceptado: 21-VI-2010.

mayor de 4 años con orlistat¹⁸⁻²¹. Mediante la cirugía bariátrica, se han observado pérdidas importantes de peso, mejoría significativa de las enfermedades y de la mortalidad asociadas a la obesidad²⁰⁻²⁷. Desde 1991, la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, recomendó la cirugía bariátrica para personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 kg/m², o para individuos con comorbilidades e IMC superior a 35 kg/m², y que no hubieran conseguido disminución del peso mediante medidas conservadoras^{28,29}. En los últimos años los procedimientos quirúrgicos para el manejo de la obesidad se han incrementado sustancialmente. La cirugía mediante el bypass gástrico-en-Y de Roux (BGRY) y la banda gástrica (Band) son las técnicas más utilizadas^{30,31}. La cirugía bariátrica produce pérdida de peso principalmente por dos mecanismos: la restricción gástrica y la malabsorción intestinal³².

La Band es un procedimiento restrictivo, menos invasivo que otras técnicas, y totalmente reversible. Wilkinson en 1978 fue el primero en desarrollar esta intervención³³. Kuzmak en 1985 fue quien colocó la primera banda gástrica ajustable³⁴. La intervención consiste en la colocación de una banda en la parte superior del estómago para disminuir el volumen del mismo, con la ventaja de poder ajustar la banda en base a los resultados que se obtengan en el periodo postquirúrgico³³⁻³⁶. En el 2001, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la Band para el tratamiento de la obesidad³⁷.

El BGRY es un procedimiento mixto, es decir, restrictivo y malabsortivo. Fue desarrollado por Mason en 1966³⁸, quien posteriormente realizó modificaciones de la técnica para su perfeccionamiento³⁹. Esta intervención consiste en crear un pequeño reservorio gástrico excluyendo una parte del estómago a lo largo de la curvatura menor, y posteriormente se realiza la anastomosis del reservorio gástrico con una asa de yeyuno. El bolo alimenticio entra al pequeño saco gástrico ocasionando una saciedad más temprana, y posteriormente pasa directamente al yeyuno, evitándose así la absorción intestinal en el duodeno y en el segmento más proximal del yeyuno³⁸⁻⁴¹. A pesar de las grandes pérdidas de peso logradas mediante estos procedimientos, todavía existen controversias sobre la efectividad y seguridad de la cirugía bariátrica a largo plazo, y se han publicado pocos estudios aleatorizados que muestren resultados positivos a largo plazo.

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo del BGRY y de la Band mediante el análisis de estudios aleatorizados o de cohorte, registrado en PubMed, con un seguimiento igual o mayor de 4 años.

Metodología

Se realizó una búsqueda de estudios de cohorte y clínicos aleatorizados, publicados en PubMed (en inglés o

en español), desde el primero de enero de 1970 hasta el 30 de abril del 2009, y realizados en mayores de 19 años. Para la identificación de los artículos se utilizaron las palabras clave: "bariatric surgery" or "Roux in 'Y' gastric bypass" or "gastric bypass" or "gastric band" or "gastric banding". Se encontraron 7675 artículos. Estudios realizados en personas adultas, estudios aleatorizados controlados, en cualquier idioma y publicados de 1970 al 30 de abril de 2009, se encontraron 279 artículos. Se encontraron siete estudios, con un seguimiento igual o mayor de 48 meses post-intervención, que describieran información sobre el peso al inicio y al final del estudio, complicaciones y mortalidad y donde se incluyeran al menos un grupo intervenido mediante BGRY o Band y un grupo control, que comunicaran el peso corporal de los participantes al inicio y al final. Además se revisaron estudios prospectivos o de cohorte con los mismos criterios y se encontraron varios artículos que correspondían al mismo estudio (Estudio Sueco de Obesidad).

De cada estudio se analizó el diseño, el número de participantes, el tipo de intervención, el promedio de edad, el porcentaje de mujeres participantes, el promedio de IMC, el tiempo de seguimiento, el porcentaje de retención al final del seguimiento, la pérdida de peso, las complicaciones tempranas y tardías, las reintervenciones quirúrgicas, el efecto sobre las comorbilidades y la mortalidad.

La calidad de los artículos aleatorizados fue evaluada mediante los criterios de Atkins y cols. (2005)⁴². De acuerdo a estos criterios todos los artículos aleatorizados tienen una calificación máxima de 4. Se le resta un punto cuando: a) Se encuentren diferencias iniciales entre el grupo control y el de intervención (peso, IMC, porcentaje de grasa, edad, prevalencia de sobrepeso u obesidad), b) Un nivel de deserción al final del estudio mayor de 30%, c) El grupo no fue analizado por intención de tratar, d) Incertidumbre en la dirección (validación de los instrumentos para evaluar las variables dependientes cuestionables), e) Datos muy dispersos (alta desviación estándar), f) Alta probabilidad de reporte de sesgos (muestra, características de la población), g) Inconsistencias internas (datos, números). Se le restan dos puntos cuando se encuentren: a) Limitaciones serias en el diseño (muestreo, características de la población), b) Limitaciones serias de dirección (validación de los instrumentos para evaluar las variables dependientes cuestionables). Se le aumenta un punto cuando se tengan: a) Asociaciones fuertes sin posibilidad de variables de confusión, consistente y evidencia directa, b) Todas las posibles variables de confusión disminuyeron el tamaño del efecto.

La calidad del artículo de cohorte fue evaluada mediante los criterios desarrollados por Simonsen y cols. (2008)⁴³ que evalúa el control de variables de confusión, los métodos de recolección de datos, el análisis estadístico y la calidad de la pregunta de intencionalidad de pérdida de peso. En esta escala de calidad se usó la metodología de Cochrane y se asignó a las respuestas

una calificación de 0 a 2 puntos respectivamente: débiles, moderadas y fuertes. De acuerdo a las diez variables de confusión más importantes seleccionadas por los autores, la calificación máxima fue de 20 puntos. Las variables de confusión evaluadas fueron: 1) intención de pérdida de peso, 2) pregunta sobre intencionalidad, 3) información de pérdida de peso, 4) tabaquismo, 5) enfermedad, 6) método de pérdida de peso o dieta, 7) control de estado de salud o calidad de vida, 8) control de estatus socio-económico, 9) control de actividad física y 10) método estadístico. La evaluación de la calidad fue realizada por separado por MBG y AJC. Cuando hubo diferencias se obtuvo un consenso.

Resultados

Se encontraron siete estudios clínicos aleatorizados⁴³⁻⁵⁰ y un estudio de cohorte⁵¹. Tres estudios clínicos aleatorizados fueron eliminados porque no describieron el promedio de la pérdida de peso al final del seguimiento^{45,46,50}. Del estudio Sueco de obesidad (SOS, por las siglas en inglés) se analizaron los dos trabajos de mayor seguimiento que reportan cambios en el peso, complicaciones²² y mortalidad⁵¹. En la tabla I se muestran las características de los estudios incluidos.

Pérdida de peso

La pérdida promedio de peso con BGRY al final del seguimiento osciló entre 27% y 39%^{44,49,51}. Con la Band la pérdida de peso osciló entre 13% y 35%^{47,48,49,51}. En el estudio de mayor seguimiento (promedio de 15 años), se observó una pérdida de 27% con el BGRY y de 13%

con la Band⁵¹. En un estudio se describió solamente el peso de los participantes con cirugía original intacta, es decir, no se informaron los resultados de los participantes sometidos a más de un procedimiento quirúrgico⁴⁷. Además, un estudio se realizó en personas con IMC mayor de 49 kg/m²⁴⁴.

Estudios clínicos aleatorizados

Brolin y cols. (1992), realizaron un estudio en el que se incluyeron participantes con un IMC mayor de 49 kg/m². Fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos: BGRY-1, en el cual la longitud del asa yeyunal desfuncionalizada fue de 75 cm (n = 22), y BGRY-2, con longitud del asa yeyunal desfuncionalizada de 150 cm (n = 23). La pérdida de peso observada a los 24 y a los 36 meses fue significativamente mayor en el grupo de BGRY-2 (p < 0,02), sin embargo a los 48 meses no se observaron diferencias significativas (tabla I). Se describieron tres casos de complicaciones tempranas, dos casos de dehiscencia de herida quirúrgica (4,4%) y un caso de embolia pulmonar (2,2%). Además, se describen seis casos de hernia incisional (13,3%) y uno de úlcera marginal (2,2%). Se observaron deficiencias de vitaminas y minerales en 16 participantes (72%) del grupo con BGRY-1 y en 17 participantes (74%) del grupo con BGRY-2. Un participante del grupo con BGRY-2 falleció seis meses después de la intervención (4,5%). El análisis de la pérdida de peso final se realizó en 30 sujetos (67%). La calidad del estudio fue de 1 (baja), ya que no se describen las razones por las que no fue posible el seguimiento de todos los participantes. No indican si el estudio fue ciego, no describen el poder estadístico y no se realizó análisis por intención

Tabla I
Estudios aleatorios y prospectivos

Referencia	Muestra	Grupos de intervención	Edad (años)	Mujeres (%)	IMC (kg/m ²)	Seguimiento (años)	Retención (%)	Pérdida de peso (kg)	Pérdida de peso (%)
Brolin RE y cols, 1992 ⁴²	45	BGRY con: 1) AA de 75 cm 2) AA de 150 cm	1) 39 (21-60) 2) 37 (18-61)	73	1) 63 (49-95) 2) 62 (52-90)	4	67	1) 64 2) 72	1) 36* 2) 39*
Nilsell K y cols, 2001 ⁴⁵	59	1) Band 2) GVB	1) 38 (20-58) 2) 39 (19-59)	76	1) 43 ± 5 2) 44 ± 4	5	41**	1) 43 2) 35	1) 35* 2) 29*
Mathus-Vliegen EM y cols, 2007 ^{45,50}	50	1) Band por Lap 2) Band abierta	35 ± 7,4	68	1) 51,3 ± 10,4 2) 49,7 ± 5,6	5	98	1) 38,5* 2) 28,5*	1) 25,3% 2) 19,5%
Angrisani L y cols, 2007 ⁴⁷	51	1) Band 2) BGRY	1) 34 (21-50) 2) 34 (21-50)	86	1) 43 (38-49) 2) 44 (39-49)	5	98	1) 19* 2) 34*	1) 16* 2) 29*
Sjöström L y cols, 2004 y 2007 ^{22,49}	4.047	1) TCO 2) TQO 2a) Band sueca 2b) GVB 2c) BGRY	1) 49 ± 6 2) 47 ± 6	71	1) 40 ± 5 2) 42 ± 5	15	9**	1) 2* 2a) 16* 2b) 22* 2c) 33*	1) 2 2a) 13 2b) 18 2c) 27

IMC: Índice de masa corporal, BGRY: Bypass gástrico Roux en "Y", AA: Asa alimentaria, Band: Banda gástrica, GVB: Gastroplastia vertical con banda, Lap: Laparoscopia, TCO: Tratamiento convencional para la obesidad, TQO: Tratamiento quirúrgico para la obesidad, * Valor estimado, ** Valor estimado basado en los participantes valorados ponderalmente hasta el final del seguimiento.

de tratar. Estos resultados indican una alta incidencia de complicaciones⁴⁴.

Nilsell y cols. (2001), realizaron un estudio no ciego en el que compararon los resultados de la Band sueca (BanS) ajustable con la gastroplastía vertical con banda (GVB). Veintinueve participantes fueron asignados al grupo con BanS, y treinta al grupo con GVB. Ambos procedimientos se realizaron por cirugía abierta. El seguimiento se realizó por un período igual o mayor a cuatro años. Los resultados de pérdida de peso que reportan solamente incluyen los participantes que no presentaron intervenciones posteriores, es decir, del 41% de los participantes iniciales. No se incluye las razones por las que no fue posible el seguimiento de todos los participantes. Después de cinco años de seguimiento, en 24 participantes se observó una pérdida de peso de 29% con GVB y 35% con BanS. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla I). Tres participantes (10,3%) del grupo con BanS fueron reoperados, dos de ellos debido a complicaciones y uno por solicitud del participante. Diez participantes (33%) del grupo con GVB fueron reoperados debido a complicaciones. Un participante de cada grupo falleció (3,4%) durante el seguimiento. La calidad del estudio fue de 1 (baja), ya que no describen el poder estadístico y no se realizaron análisis por intención de tratar. Los resultados, indican una alta prevalencia de complicaciones⁴⁷.

Mathus y cols. (2007), realizaron un estudio para evaluar el efecto de la aplicación de la Band sobre la calidad de vida en individuos con obesidad mórbida mediante un seguimiento de 5 años. Los participantes fueron asignados a dos grupos. Uno con Band ajustable por laparoscopia (BanLap), y otro con Band ajustable mediante cirugía abierta (BanAb). Cada grupo incluyó a 25 individuos. La evaluación de la calidad de vida se realizó con un instrumento específico para evaluar la calidad de vida en individuos con obesidad. Este instrumento incluía 55 reactivos y fue validado. Se evaluó antes de la intervención y a los 12, 30 y 60 meses post-intervención. Los resultados mostraron que al final del seguimiento la pérdida de peso fue mayor con la BanLap (25%) que con la BanAb (20%). Las complicaciones tempranas en el grupo con BanLap fueron dos (8%) conversiones a cirugía abierta, dos (8%) complicaciones pulmonares (infección/atelectasia), dos (8%) infecciones de vías urinarias, y un caso (4%) de rabdomiolisis. Con la BanAb se describieron dos (8%) complicaciones pulmonares (infección/atelectasia), un caso (4%) de neuropraxia, un caso (4%) de perforación de bolsa, un caso (4%) de absceso de herida quirúrgica, dos casos de fiebre postquirúrgica (8%), y un caso (4%) de gota. A largo plazo se informó, con la BanLap, un caso (4%) de hernia incisional y siete casos (28%) de complicaciones del puerto de acceso (dislocación y desplazamiento) en cinco participantes. Con la BanAb se observaron siete (28%) casos de hernia incisional en tres participantes (12%), un caso de migración de la Band, y seis casos (24%) de complicaciones del puerto de

acceso (dislocación, desplazamiento e infección). En cinco pacientes (20%) del grupo con BanLap y en cuatro (16%) pacientes con BanAb se requirió remplazo de la banda. La calidad del estudio fue de 2 (moderada), ya que no describieron análisis de intención de tratamiento ni poder estadístico^{48,52}.

Angrisani y cols. (2007), realizaron un estudio no ciego en el que compararon la Band ajustable y el BGRY. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos, uno con Band (n = 27), y otro con BGRY (n = 24). Ambos procedimientos se realizaron por laparoscopia (Lap). El seguimiento lo realizó el médico cirujano, cada 3 meses durante el primer año, y posteriormente cada 6 meses. Se realizaron ajustes de la Band cuando fue necesario aumentar la saciedad e incrementar la pérdida de peso. Al final del seguimiento los participantes del grupo con BGRY obtuvieron mayor pérdida de peso (29%), al compararse con el grupo con Band (16%) (tabla I). La mortalidad fue nula. Se describieron complicaciones tempranas en dos participantes (8,3%) del grupo de BGRY; un caso de fuga de la bolsa posterior en la cual fue necesaria la conversión a laparotomía, y un caso de perforación yeyunal que requirió reintervención quirúrgica. En cuanto a complicaciones tardías, se observaron dos casos (7,6%) de dilatación de bolsa gástrica en el grupo de Band. Ambos casos fueron tratados mediante remoción de la Band. En el grupo con BGRY se reportó un caso (4,2%) de hernia interna que requirió resección intestinal. El índice de reoperaciones por complicaciones fue del 15,2% en el grupo con Band, y del 12,5% en el grupo con BGRY. El seguimiento se realizó en el 98% de participantes. La calidad del estudio fue de 2 (moderada), ya que no se incluyeron las razones por las que no fue posible el seguimiento de un participante, no se describió el poder estadístico y no se realizó análisis de intención por tratar⁴⁹.

Estudio de cohorte

Estudio Sueco de Obesidad (SOS)

Sjöström y cols. (2004 y 2007), realizaron un estudio de cohorte con el propósito de evaluar la mortalidad asociada a la cirugía bariátrica a largo plazo en personas con obesidad. Se incluyeron hombres con ≥ 34 kg/m² y mujeres con ≥ 38 kg/m². Los participantes fueron asignados a dos grupos: tratamiento convencional para la obesidad (TCO), y tratamiento quirúrgico para la obesidad (TQO). El TQO se subdividió en tres diferentes grupos: BanS, GVB, y BGRY. La asignación a los grupos no fue aleatoria. De los 4047 participantes incluidos al inicio del estudio, se localizó a 4.044 (99,8%) para valorar la sobrevida y mortalidad. Para el análisis de mortalidad el seguimiento promedio fue de 10,9 años (4,9 años a 18,2 años). Se observó mayor pérdida de peso en los participantes con TQO. El BGRY fue la intervención más efectiva en relación a la pérdida

de peso. La mortalidad a corto plazo fue de 0,25% en el grupo con TCO, y de 0,10% en el grupo con TQO. La mortalidad a largo plazo fue de 6,3% en el grupo con TCO y de 5,0% en el grupo con TQO ($p < 0,01$). De los eventos adversos del grupo con TQO se describe una tasa de complicaciones del 13% (151 de 1164 participantes analizados) que incluyeron: hemorragias (0,5%), embolismos o trombosis (0,8%), complicaciones de herida quirúrgica (1,8%), infecciones profundas (2,1%), complicaciones pulmonares (6,1%), y otras complicaciones (4,8%). En 26 participantes (2,2%) se presentaron complicaciones serias que requirieron reoperación. No se informaron índices de mortalidad ni de complicaciones en los diferentes grupos quirúrgicos. La pérdida de peso a los 15 años de seguimiento se reportó en 9% de los participantes (360 de 4.047). El estudio reportó un poder estadístico de 80%; sin embargo, no reportan las características del TCO, ni el tipo de seguimiento^{22,51}. Por lo que la calidad del estudio fue de 11 (de 20), es decir, moderada baja

En conclusión, en el estudio sueco de la obesidad, la diferencia de mortalidad entre los grupos fue de 1.3 puntos porcentuales menos en el grupo con TQO. Sin embargo, estos resultados difícilmente pueden ser generalizados a otras poblaciones, debido a las características del sistema sanitario sueco y la educación sobre prevención, promoción y atención de la salud en la población sueca. El sistema sanitario sueco es público, gratuito y de alta calidad, lo que permite el diagnóstico y tratamiento oportuno de las complicaciones ocasionadas por la cirugía y por las enfermedades asociadas a la obesidad. Además facilita el control y las vigilancia de las enfermedades crónicas.

Discusión y conclusiones

Los resultados de esta revisión sugieren que la cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo a mediano plazo en los sistemas sanitarios de países desarrollados, bajo una selección rigurosa de los pacientes, con un adecuado seguimiento y donde participan equipos multidisciplinarios con experiencia. Las complicaciones todavía son altas y a largo plazo solamente en un estudio se ha observado que los individuos sometidos a cirugía tuvieron menor mortalidad (un punto porcentual) que los que no presentaron cirugía. En este estudio, en el grupo control no se valoró las pérdidas cíclicas de peso ni otro tipo de tratamiento para bajar de peso. La poca efectividad del tratamiento puede explicarse por los mecanismos biológicos de adaptación a la pérdida de peso⁵³. Dulloo (2007) considera que los mecanismos para restaurar el peso corporal, se realizan mediante la hiperfagia y la disminución de la tasa de metabolismo por conducto de la supresión de la termogénesis⁵³. El efecto que estos mecanismos puedan tener sobre la esperanza de vida o la mortalidad se desconoce.

Cuando se compara con la Band, con el BGRY se observaron mejores resultados y más bajos índices de

reoperaciones por complicaciones o por falta de éxito. Las evidencias observadas, en solamente cuatro estudios aleatorizados y uno no aleatorio, realizados en Suecia, Holanda, Italia y los Estados Unidos, no son suficientes para garantizar resultados positivos en condiciones de seguridad para los pacientes en cualquier país o para demostrar las ventajas sobre los tratamientos convencionales en otros sistemas sanitarios. Los resultados observados en esta revisión contrastan con los reportados por Adams et al en un estudio de cohorte retrospectivo que realizaron en el estado de Utah⁵⁴. Adams et al observaron, a un nivel de confianza del 95%, una reducción de 33% de la mortalidad en los sujetos sometidos a cirugía; sin embargo, esa diferencia disminuyó a solamente 1% cuando se compararon individuos con menos de 45 kg/m² de índice de masa corporal. Además, los sujetos sometidos a cirugía presentaron cincuenta por ciento o mas riesgo de suicidios, envenenamientos o muertes por causas no relacionadas con una enfermedad⁵⁴, lo que sugiere el alto riesgo de este tipo de muertes en personas sometidas a cirugía bariátrica y la necesidad de un equipo entrenado de salud mental antes y después de la cirugía. El estudio de Adams, tiene la limitación de ser retrospectivo y de tener un seguimiento promedio de 7 años. Por lo tanto, el efecto sobre los suicidios y la mortalidad a más largo plazo no ha podido ser determinado. Asimismo, O'Brien (2006), realizó una revisión sistemática de estudios que tuvieran un seguimiento mayor de 3 años y en los que participaran más de 100 sujetos. Los resultados observados sobre la pérdida de peso son similares a los observados en este análisis, donde se concluye que a mediano plazo los procedimientos analizados demuestran una pérdida de peso significativa. Sin embargo, el estudio de O'Brien, analizó trabajos publicados hasta 2005 y no evaluó el efecto sobre la mortalidad. Los autores señalan que entre las limitaciones de ese trabajo destacan la alta pérdida de casos para un seguimiento a largo plazo y la falta de resultados en seguimientos mayores a 10 años (O'Brien, 2006). Lo que no permite conocer el efecto de la cirugía sobre el peso, calidad de vida y mortalidad en un plazo mas largo.

En los estudios analizados en esta revisión, la mayoría de los participantes analizados en los estudios corresponden a mujeres de raza blanca, los mejores resultados se han observado en países donde los sistemas sanitarios tiene una cobertura universal. Con los criterios establecidos en este estudio, no se encontraron estudios realizados en latinoamérica, en España o en Portugal. Lo que sugiere la necesidad de realizar estudios que analicen la efectividad de la cirugía bariátrica de acuerdo a los patrones culturales relacionados con la prevención y al sistema sanitario de cada país.

Dentro de las limitaciones de esta revisión se incluyen, el hecho de que solamente se utilizó la base de datos del PUBMED, el limitado número (cuatro aleatorizados y uno de cohorte) de estudios con seguimiento mayor a cuatro años, la heterogeneidad de los estudios y sistemas

sanitarios valorados, incluyendo las características de cobertura y gratuidad de los sistemas sanitarios. Además, no se incluyeron estudios con otras técnicas quirúrgicas debido a que no cumplían con todos los criterios de inclusión. Además, los estudios aleatorizados se realizaron en grupos pequeños, con menos de 60 participantes. En dos de los cuatro estudios se analizaron los resultados de menos del 50% de los participantes iniciales y describieron una alta incidencia de complicaciones^{44,47}. Solamente un estudio describe bajo porcentaje de complicaciones⁴⁹. Ningún estudio reporta poder estadístico ni análisis de intención por tratar.

Estos resultados sugieren que es más importante realizar medidas para prevenir la obesidad y que son necesarios estudios aleatorizados a largo plazo en países con diferentes sistemas sanitarios y cultura de la salud.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific prevalence of obesity among adults—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 765-8.
- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
- Katzmarzyk PT, Mason C. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ* 2006; 174: 156-7.
- Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 57-9.
- OECD Health Data. <http://www.ecosante.org/oecd.html>. Acceso el 13 de Octubre de 2009.
- Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. The obesity paradox: impact of obesity on the prevalence and prognosis of cardiovascular diseases. *Postgrad Med* 2008; 120: 34-41.
- Wilborn C, Beckham J, Campbell B et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr* 2005; 2: 4-31.
- Pituelli Suárez N, Corbera Prin M, Lioi Luciani S et al. Prevalence of risk factors: obesity and lipid profile. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 257-63.
- Peytremann-Bridevaux I, Santos-Eggimann B. Health correlates of overweight and obesity in adults aged 50 years and over: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Obesity and health in Europeans aged > or = 50 years. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 261-6.
- Guh DP, Zhang W, Bansback N et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.
- Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB et al. Visceral obesity, hypertension and cardio-renal risk: a review. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49: 196-204.
- Márquez-Ibáñez B, Armendáriz-Anguiano AL, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de ensayos clínicos controlados mediante cambios en el comportamiento para el tratamiento de la obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 1-5.
- Bacardí-Gascón M, Armendáriz-Anguiano AL, Jiménez-Cruz A. Tratamiento dietético de la obesidad. *Nutrición Clínica* 2008; 11: 18-24.
- Lira-García C, Souto-Gallardo M, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de la Efectividad de los Ingredientes de Productos Alternativos para la Pérdida de Peso. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2008; 10: 818-830.
- Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1731-8.
- Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM. Medical therapy for obesity: present and future. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 760-5.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-7.
- Rucker D, Padwal R, Li SK et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199.
- Castañeda-González LM, Camberos-Solís R, Bacardí-Gascón M y Jiménez-Cruz A. Revisión sistemática de estudios clínicos aleatorios sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad. *Colombia Medica* 2010; 41 (1): 17-25.
- Bult MJ, Van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 135-45.
- Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
- Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 93-7.
- Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4223-31.
- Brown W, Dixon JB, Brien PO. Management of obesity—the role of surgery. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 584-6.
- Brethauer SA, Chand B, Schauer PR. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 993-1007.
- Scherthaner G, Morton JM. Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 2: 297-302.
- Buchwald H. Consensus Conference Statement Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis* 2005; 1: 371-81.
- Macdonald K. Overview of the epidemiology of obesity and the early history of procedures to remedy morbid obesity. *Arch Surg* 2003; 138: 357-360.
- Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA* 2005; 294: 1909-17.
- Tice JA, Karliner L, Walsh J et al. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med* 2008; 121: 885-93.
- Blackburn GL. Solutions in weight control: lessons from gastric surgery. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 248S-252S.
- Wilkinson LH, Peloso OA. Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity. *Arch Surg* 1981; 116: 602-605.
- Kuzmak LI. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986; 28: 13-18.
- Broadbent R, Tracey M, Harrington P. Laparoscopic gastric banding: a preliminary report. *Obes Surg* 1993; 3: 63-67.
- Grace DM. Gastric restriction procedures for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 556S-559S.
- Rubenstein RB. Laparoscopic adjustable gastric banding at a U.S. center with up to 3-year follow-up. *Obes Surg* 2002; 12: 380-384.
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 1345-1352.
- Mason EE, Priten KJ, Hartford CE, Boyd WC. Optimizing results of gastric bypass. *Ann Surg* 1975; 182: 405-414.
- Herron DM. The surgical management of severe obesity. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 63-71.
- Fobi MA. Surgical treatment of obesity: a review. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 61-75.
- Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005; 5 (1): 25.
- Simonsen MK, Hundrup YA, Obel EB, Grønbaek M, Heitmann BL. Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women. *Nutr Rev* 2008; 66 (7): 375-386.
- Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1992; 215: 387-95.

45. Howard L, Malone M, Michalek A et al. Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty- a Prospective Randomized Comparison and 5-Year Follow-up. *Obes Surg* 1995; 5: 55-60.
46. Fobi MA, Lee H, Igwe D Jr et al. Prospective comparative evaluation of stapled versus transected silastic ring gastric bypass: 6-year follow-up. *Obes Surg* 2001; 11: 18-24.
47. Nilsell K, Thörne A, Sjöstedt S et al. Prospective randomised comparison of adjustable gastric banding and vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Eur J Surg* 2001; 167: 504-9.
48. Mathus-Vliegen EM, De Wit LT. Health-related quality of life after gastric banding. *Br J Surg* 2007; 94: 457-65.
49. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3: 127-32.
50. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB et al. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 521-5.
51. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
52. De Wit LT, Mathus-Vliegen L, Hey C et al. Open versus laparoscopic adjustable silicone gastric banding: a prospective randomized trial for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 1999; 230: 800-7.
53. Dulloo A. Supressed thermogenesis as a cause for resistance to slimming and obesity rebound: adaptation or illusion? *Int J Obesity* 2007; 31: 201-203.
54. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 753-61.
55. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 2006; 16 (8): 1032-40.

Original

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa

S. Santana Porbén

Profesor de Bioquímica. Escuela de Medicina de La Habana. La Habana. Cuba.

Resumen

Se condujo un ensayo clínico *quasi*-experimental para evaluar la tolerancia, seguridad y utilidad de una combinación de 4 lactobacilos + 1 bifidobacteria añadida a la medicación regular de pacientes de CU Colitis ulcerosa con daño mucosal variable. La efectividad del tratamiento con probióticos se estimó de cambios en el hábito defecatorio del enfermo, la composición corporal, e indicadores bioquímicos selectos de la actividad de la enfermedad, y el estado nutricional. Cincuenta enfermos ingresaron consecutivamente en el ensayo entre Diciembre del 2005-Junio del 2009 (Grupo Control: 29; Grupo Tratamiento: 21). Veinte de ellos completaron el tratamiento con probióticos. La efectividad de la medicación regular se registró con 24 pacientes controles. Se acumularon 36 días de tratamiento con la combinación de probióticos por paciente. La tasa de obediencia del tratamiento fue del 99.3%. Se perdieron 5 días de tratamiento por no disponibilidad del producto. No se reportaron reacciones adversas al uso de la combinación empleada de probióticos. Se registraron 2 fallecidos durante la conducción del estudio, uno en cada grupo. Se comprobó mejoría de la calidad [RR Riesgo relativo: 1,69; 95% IC: 0,87-3,27]; la frecuencia [RR: 1,35; 95% IC: 0,15-11,90]; y el volumen [RR: 1,11; 95% IC: 0,16-7,63] de las deposiciones en los pacientes tratados, si bien la variabilidad biológica observada impidió que estas tendencias alcanzasen fuerza estadística. El tratamiento con probióticos también resultó en una reducción de la ocurrencia de deposiciones nocturnas [RR: 1,75; 95% IC: 0,53-5,73]. El tratamiento con probióticos previno la aparición de cambios no deseados en el hábito defecatorio de los enfermos tratados que se presentaron libres de síntomas, pero el efecto observado no fue superior al de los medicamentos empleados. Los probióticos usados no influyeron sobre la enterorragia. El uso de la combinación de probióticos

INFLUENCE OF A COMBINATION OF LACTOBACILLI AND BIFIDOBACTERIA UPON DISEASE ACTIVITY, STOOL PATTERN AND NUTRITIONAL STATUS OF ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Abstract

A *quasi*-experimental clinical assay was carried out to assess the tolerance, safety and usefulness of a 4 lactobacilli + 1 bifidobacterium combination as adjuvant to the pharmacological treatment of UC Ulcerative colitis patients differing in mucosal change. The effectiveness of the probiotic treatment was assessed from changes in patient's stool pattern, body composition, and selected biochemical indicators of disease activity and nutritional status. Fifty patients entered consecutively in the trial between December 2005-June 2009 (Control Group: 29; Treatment Group: 21). Twenty of them completed treatment with probiotics. Effectiveness of regular pharmacological treatment was recorded with 24 control patients. Thirty-six days of probiotic treatment per patient were accumulated. Probiotic treatment obedience rate was 99.3%. Five days of treatment were lost due to non-availability of the product. No adverse reactions were reported after probiotic treatment. Two deaths were recorded after completion of the study, one on each group. Improvement in the quality of the stools [RR Relative risk: 1.69; 95% IC: 0.87-3.27]; frequency [RR: 1.35; 95% IC: 0.15-11.90]; and volume [RR: 1.11; 95% IC: 0.16-7.63] was observed in treated patients, although biological variability prevented these trends to become statistically significant. Probiotic treatment also resulted in reduction of occurrence of nocturnal depositions [RR: 1.75; 95% IC: 0.53-5.73]. Probiotic treatment prevented the onset of undesirable changes in stool pattern of treated patients who presented free of symptoms, but observed effect was no superior to that of medication administered. Probiotic treatment did not influence upon presence of blood in stools. Probiotic treatment also resulted in reduction of disease activity and ESR Erythro-sedimentation rate, respectively [*Change in the Clinical Activity Index*: Control Group: -1.1 ± 3.2 vs. Treatment Group: -4.1 ± 3.3 ; $p < 0.05$; *Change in ESR*: Control Group: 3.6 ± 16.4 vs. Treatment Group: -6.7 ± 15.6 ; $p < 0.05$]. Adjuvant probiotic treatment resulted in

Correspondencia: Sergio Santana Porbén.
Hospital Hermanos Ameijeiras.
San Lázaro, 701.
La Habana (Cuba).
E-mail: ssergito@infomed.sld.cu

Recibido: 15-XII-2009.
1ª Revisión: 25-XII-2009.
Aceptado: 15-III-2010.

también resultó en una disminución de la actividad de la enfermedad y la ESR Eritrosedimentación, respectivamente [*Cambio en el Índice de Actividad Clínica*: Grupo Control: $-1,1 \pm 3,2$ vs Grupo Tratamiento: $-4,1 \pm 3,3$; $p < 0,05$; *Cambio en la ESR*: Grupo Control: $3,6 \pm 16,4$ vs Grupo Tratamiento: $-6,7 \pm 15,6$; $p < 0,05$]. El tratamiento adyuvante con probióticos resultó en un aumento del peso corporal, a expensas de un incremento de la CB Circunferencia del brazo y la suma de los pliegues cutáneos. Este efecto sobre el peso corporal no fue atribuible a un incremento sustancial de los ingresos dietéticos del enfermo tratado. A pesar de la heterogeneidad clínica asociada al daño mucosal en la CU, el tratamiento con probióticos puede traer efectos beneficiosos sobre el hábito defecatorio del paciente, la composición corporal, e indicadores bioquímicos seleccionados de actividad de la enfermedad. La invarianza de grupo-a-grupo de los ingresos dietéticos pudiera implicar que los cambios observados en las variables de respuesta no fueron el resultado de un efecto placebo de la combinación empleada de probióticos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:971-983)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4629

Palabras clave: *Probióticos. Colitis ulcerosa. Lactobacilos. Bifidobacterias. Diarreas. Enterorragia. Ensayo clínico.*

Introducción

En años recientes se han acumulado evidencias de la utilidad de diferentes cepas microbianas sobre distintos aspectos del cuadro clínico de pacientes aquejados de CU Colitis ulcerosa¹. Las bacterias tenidas como probióticos (aisladas/en combinación) pueden ejercer efectos terapéuticos a través de acciones locales, a nivel de la mucosa colónica; o sistémicas, sobre mecanismos de regulación del medio interno y la actividad del sistema inmune, por solo mencionar algunos². Las acciones locales de estos microorganismos podrían resultar en estabilización de las lesiones presentes en la mucosa del colon, junto con restauración del microentorno propio del órgano sano. Por su parte, las acciones sistémicas de tales especies traerían consigo una mejor coordinación de los elementos participantes en la respuesta inmune, a través de señales humorales, y con ello, una mejor capacidad de la economía para regular el medio interno².

La DEN Desnutrición energético-nutricional es un rasgo distintivo del cuadro clínico del paciente aquejado de CU. Se ha reportado que la frecuencia de desnutrición en la CU es del 5-50%³⁻⁴. La desnutrición puede depender tanto del estado de actividad de la enfermedad, como de la respuesta al tratamiento farmacológico, y las restricciones alimentarias instaladas^{4,5}. La desnutrición también puede estar asociada a la presencia de diarreas en el enfermo⁵⁻⁷. La desnutrición fue del 80.0% en 20 pacientes atendidos entre 1997-2005 por el autor en el Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba)¹. El

increase of body weight, at the expenses of increase of MAMC Mid-arm Muscle Circumference and sum of skinfolds. Probiotic effect upon body weight was not attributed to increased food intakes in treated patients. In spite of clinical heterogeneity associated to mucosal damage in UC, probiotic treatment might result in beneficial effects upon patient's stool pattern, body composition, and selected biochemical indicators of disease activity. Invariance of food intakes could imply that observed changes in response variables were not the result of a placebo effect of used probiotic combination.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:971-983)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4629

Key words: *Probiotics. Ulcerative colitis. Lactobacili. Bifidobacteria. Diarrhea. Bloody stools. Clinical trial.*

75,0% de los enfermos incluidos en esta serie de estudio mostró daños mucosales entre moderados y graves. La diarrea constituyó el elemento clínico predominante. En esta serie se reportaron 2 fallecidos. Otros 2 pacientes fallecieron después de la realización de una proctocolectomía programada.

Por todo lo anterior, se especuló que la inclusión de una combinación de (lactobacilos + bifido-bacterias) en el tratamiento de la CU podría resultar en una modificación del hábito defecatorio, junto con una remisión de los signos de actividad de la enfermedad. Estos efectos locales podrían traer consigo una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica que puede acompañar a la CU descompensada. Eventualmente, todos estos cambios pueden mejorar el estado nutricional del enfermo, y con ello, una mejor tolerancia al tratamiento farmacológico. Estas ideas se han sintetizado en el modelo expuesto en la figura 1. Se hipotetizó que la introducción de una combinación de probióticos en el tratamiento de la CU podría resultar en disminución de los signos de actividad de la enfermedad; mejoría del patrón defecatorio; reducción del tono de la respuesta inflamatoria sistémica; y mejoría del estado nutricional del paciente.

Material y método

Diseño del estudio: Se condujo un ensayo clínico *quasi-experimental* para responder a las hipótesis avanzadas⁸. Las características del ensayo conducido se muestran en la figura 2. Los pacientes participantes

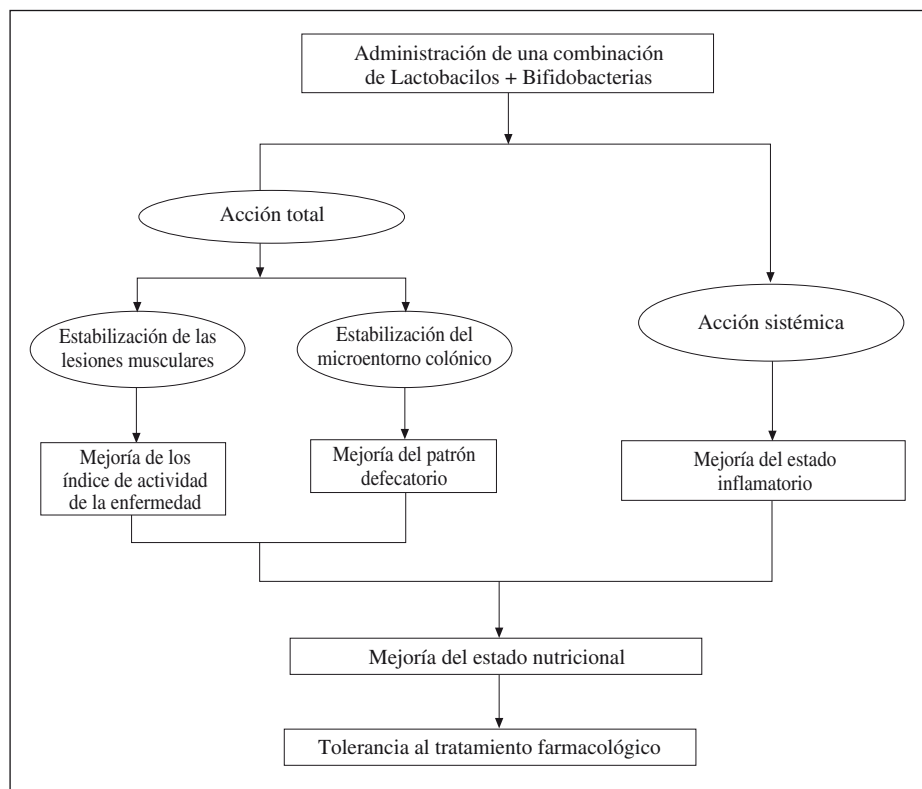


Fig. 1.—Modelo de pensamiento seguido en la conducción del estudio presente.

en este estudio se reclutaron de entre aquellos atendidos en la práctica de los servicios de Gastroenterología de 2 instituciones terciaras de salud de La Habana. Los pacientes provinieron indistintamente de la atención ambulatoria, de la internación hospitalaria por descompensación de la enfermedad, o de la etapa de reclutamiento previa a la participación en un protocolo terapéutico experimental.

Selección de los pacientes: Los enfermos se incluyeron en este estudio si mostraban daños mucosales des-

pues de la realización de inspección colonoscópica; y no presentaban un marco cólico mutilado quirúrgicamente. En consecuencia, se excluyeron aquellos pacientes en los que no se pudo demostrar presencia de daño mucosal, o que sufrieron mutilaciones quirúrgicas del marco cólico. También se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que se insertó otra enfermedad, además de la CU, que pudiera distorsionar el curso del tratamiento habitual, o afectar el resultado de las variables indicadoras propuestas. Los daños presen-

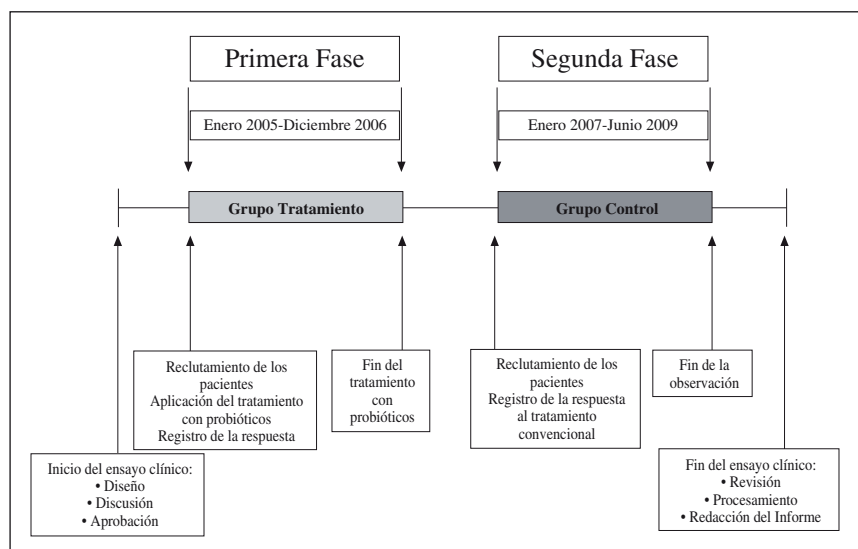


Fig. 2.—Diseño experimental seguido en el presente estudio.

Anexo I
Sistema empleado en la estratificación de los daños observados en la mucosa del colon

Indicador	Gravedad de las lesiones		
	Leve	Moderada	Grave
	I	II-III	IV
Localización	Segmentaria	Estados Intermedios	Universal
Ulceraciones	Presentes	Estados Intermedios	Presentes
Pérdida del patrón vascular/Palidez de la mucosa	Sí	Estados Intermedios	Sí
Eritema de la mucosa	No/Sí	Estados Intermedios	Sí
Friabilidad de la mucosa/Sangrado fácil	No/Sí	Estados Intermedios	Sí
Pseudopólipos	No	Estados Intermedios	Sí
Haustras	Preservadas	Estados Intermedios	Ausentes
Longitud del marco cólico	Preservada	Estados Intermedios	Acortada Microcolon presente
Válvula ileocecal	Preservada	Estados Intermedios	Deformada/Incompetente
Otras alteraciones	Ausentes	Estados Intermedios	Estenosis de la luz

tes en la mucosa del colon se estratificaron según el sistema expuesto en el Anexo 1.

La actividad de la enfermedad se determinó mediante un índice clínico propuesto previamente⁹. La extensión y gravedad de las lesiones de la mucosa del colon se evaluó mediante un Índice de Gravedad Endoscópica¹⁰. El Índice de Gravedad Endoscópica puede devolver resultados negativos, en particular si los valores de la Albúmina sérica se encuentran dentro de los intervalos biológicos de referencia. En caso de que el valor del Índice de Gravedad Endoscópica fuera menor de cero, éste se reajustó a cero¹⁰.

Acciones iniciales conducidas sobre el paciente: Al ingreso en el ensayo, se condujeron las acciones siguientes sobre el paciente: Interrogatorio y Examen físico general; ESG Encuesta Subjetiva Global del estado nutricional; Perfil nutricional antropométrico; Perfil nutricional humoral; Perfil inflamatorio; y Recordatorio de 24 horas. Mediante el Interrogatorio se obtuvieron datos sobre el tiempo de evolución de la enfermedad, los tratamientos recibidos, las complicaciones sufridas en el curso de la enfermedad, y el tratamiento de las mismas. Se registró el hábito defecatorio corriente para establecer la frecuencia, calidad, volumen, y la presencia de sangre en las heces, según pautas avanzadas previamente¹¹. El Examen físico comprendió el registro de los signos vitales, y la identificación de edemas. El estado nutricional del paciente se estableció mediante la ESG¹², administrada según un procedimiento definido localmente¹³. El Perfil antropométrico del paciente se obtuvo del registro de la Talla, el Peso, la Circunferencia del brazo, y los pliegues cutáneos tricipital y subescapular mediante procedimientos descritos previamente¹⁴. El Perfil se completó con el cálculo del IMC Índice de Masa Corporal y la suma de los pliegues cutáneos. El Perfil bioquímico se integró con las determinaciones de Hemoglobina, Hematocrito, CTL Conteo Total de Linfocitos, Albúmina,

Colesterol y ESR Eritrosedimentación. La obtención, preparación y almacenamiento de las muestras de sangre de los pacientes, y las determinaciones analíticas, se hicieron según los protocolos localmente vigentes en los servicios de Laboratorio Clínico de las instituciones que atendían a los enfermos. Los ingresos energéticos y nitrogenados del participante se estimaron mediante técnicas de recordatorios de 24 horas¹⁵.

Intervención principal: La combinación de probióticos empleada en este ensayo contenía $3,3 \times 10^9$ unidades formadoras de colonias distribuidas como sigue: *L. rhamnosus*: 660×10^6 ; *L. plantarum*: 660×10^6 ; *L. casei*: 660×10^6 ; *L. acidophilus*: 660×10^6 ; y *Bifidobacterium infantis*: 660×10^6 ; Los pacientes incluidos en el Grupo Tratamiento recibieron diariamente 2 cápsulas en ayunas, en horas de la mañana, acompañadas de un vaso (250 mililitros) de agua. El tratamiento se prolongó durante 5 semanas. En todos los casos tratados se mantuvo la medicación regular. Las cápsulas con las cepas de probióticos fueron producidas por THT Company (Bélgica), y donadas por VESALE Pharmaceutica (Egeezzen, Bélgica). Se discontinuó el tratamiento con la combinación de probióticos si se comprobó un empeoramiento de las diarreas y/o signos de intoxicación sistémica: ↓ TA, ↑ FC, ↑ T°C. Se previeron acciones correctivas en caso de estos posibles efectos adversos. Los pacientes incluidos en el Grupo Control fueron observados durante igual número de semanas para registrar la respuesta al tratamiento farmacológico habitual.

A la conclusión del período de observación del ensayo, se condujo un nuevo Perfil antropométrico, se estimaron los índices descritos previamente de actividad clínica y gravedad endoscópica; se obtuvieron muestras de sangre para los estudios bioquímicos e inmunológicos; y se determinaron los ingresos energéticos y nitrogenados mediante otro Recordatorio de 24 horas.

Anexo II

Proceso de décima de hipótesis seguido en el estudio presente

<i>Primera Hipótesis</i> Efecto sobre los signos de actividad de la enfermedad	Disminución de los valores del índice de actividad clínica, ⁹ y de Gravedad endoscópica ¹⁰ en una magnitud superior a la observada del uso de la medicación habitual.
<i>Segunda Hipótesis</i> Efecto sobre el patrón defecatorio	Atenuación de los cambios no deseados en el patrón defecatorio en una magnitud superior a la observada del uso de la medicación habitual.
<i>Tercera Hipótesis</i> Efecto sobre la respuesta inflamatoria sistémica	Reducción de las cifras de Eritrosedimentación en una magnitud superior a la observada del uso de la medicación habitual.
<i>Cuarta Hipótesis</i> Efecto sobre el estado nutricional	Mejoría de indicadores selectos del estado nutricional en una magnitud superior a la observada del uso de la medicación habitual.

Otras intervenciones: En casos seleccionados se instaló un esquema de Nutrición enteral suplementaria con nutrientes genéricos sin fibra, según recomendaciones publicadas previamente¹⁶. Los aportes diarios totalizaron ~200 kilocalorías de energía no proteica y ~1.6 gramos de n tr geno proteico. Los esquemas de Nutrición enteral suplementaria se orientaron al logro de ingresos dietéticos suficientes en pacientes seleccionados¹⁶.

Control de la calidad de la adhesión al tratamiento con probióticos: La adhesión del paciente al tratamiento con probióticos se evaluó a la conclusión del mismo según una encuesta descrita previamente¹⁷.

Seguimiento de los pacientes: Los pacientes fueron evaluados ambulatoriamente cada 7 días. En cada consulta se registraron: Presión arterial, Frecuencia cardíaca, Temperatura corporal; Peso; presencia de edemas; y las características del hábito defecatorio. También se evaluó el cumplimiento del tratamiento, las desviaciones que ocurrieron, y la tolerancia al mismo. Los datos reunidos de los participantes en el ensayo se registraron en formularios creados *ad hoc*, y se vaciaron en un contenedor digital creado con EXCEL versión 7.0 para OFFICE 2003 de Microsoft (Redmont, Virginia, Estados Unidos).

Análisis estadístico-matemático de los resultados: Las características demográficas, cl nicas, antropométricas, y humorales de los pacientes participantes en este ensayo se describieron mediante estadígrafos paramétricos de locación, dispersión y agregaci n¹⁸.

Las hipótesis de trabajo expuestas previamente se docimaron según como se muestra en el Anexo 2. La respuesta al tratamiento con probióticos se midió mediante los cambios en los índices de actividad clínica y gravedad endoscópica; las variables antropométricas, hematológicas, bioquímicas e inmunológicas; y las características del patrón defecatorio. Para aquellas variables de respuesta distribuidas continuamente, se calculó la magnitud Δ de cambio respecto de los valores basales como:

$$\text{Magnitud } \Delta \text{ de cambio} = [\text{Valor post-tratamiento} - \text{Valor pre-tratamiento}]$$

La magnitud de los cambios dentro-de-cada-grupo observados al final del período de observación del ensayo en las variables de respuesta distribuidas continuamente se evaluaron mediante el test “t” de Student para muestras apareadas¹⁹; mientras que la existencia de diferencias entre-grupos se determinó mediante el test “t” de Student para muestras independientes¹⁹. Los cambios dentro-de-cada-grupo en las características del patrón defecatorio se evaluaron mediante el test de McNemar para muestras apareadas²⁰. Los cambios de-grupo-a-grupo se docimaron mediante tests de análisis de tablas de contingencia basados en la distribución ji-cuadrado¹⁹. En cualquier caso se adoptó un valor crítico del 5% como estadísticamente significativo²¹.

Los pacientes se trataron según el principio de la “Intención-de-Tratar”²². En caso de abandono/fallecimiento del paciente durante la ejecución del ensayo, los datos esperados al cierre del ensayo se sustituyeron por los observados en el momento de la captación. Si se acepta como cierta la H_0 : ausencia de influencia del tratamiento con probióticos sobre las variables de respuesta, entonces los valores observados al final no deberían diferir de los vistos inicialmente. Se realizaron análisis estadísticos adicionales con los resultados obtenidos en aquellos pacientes que completaron el período de observación contemplado en el protocolo del ensayo.

Tratamiento de los valores perdidos: En aquellos casos en los que se falló en completar alguno de los procedimientos contemplados en el protocolo del estudio, el valor perdido se sustituyó por la media de las observaciones de la serie correspondiente. Si se asume como cierta la H_0 : no efecto del tratamiento con probióticos, entonces los valores individuales no deberían diferir del promedio de la serie de pertenencia. Se trató de que el porcentaje de valores perdidos fuera menor del 5% de la correspondiente serie de estudio.

Resultados

Cincuenta pacientes ingresaron consecutivamente en este estudio. Los 21 pacientes iniciales se incluyeron en el Grupo Tratamiento, a fin de registrar la respuesta después de la introducción de la combinación de probióticos en el protocolo corriente de tratamiento farmacológico. Los siguientes 29 enfermos sirvieron para la creación de un Grupo Control, y así, registrar la evolución del enfermo ante la terapéutica regular. De este Grupo Control se excluyeron 5 pacientes por la presencia de otros diagnósticos concurrentes con la CU: Feocromocitoma, Infección por VIH/sida, Úlcera péptica complicada con una fístula duodenal, Neoplasia de recto, Dislipidemias.

El ensayo se condujo con 45 enfermos. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes participantes en este ensayo se muestran en la tabla I. El 82,2% de los sujetos estudiados eran mujeres. El 73,3% de los pacientes tenía la piel blanca. El 71,1% de los sujetos tenía menos de 60 años de edad. Los grupos de pacientes fueron demográficamente homogéneos. Los valores promedios de la edad fueron comparables de grupo-a-grupo: *Control*: $46,5 \pm 12,5$ años *vs* *Tratamiento*: $49,3 \pm 17,7$ años ($p > 0,05$).

El marco cólico (28,8%) y el recto y sigmoides (24,4%) fueron las locaciones principales de los daños mucosales. Los daños mucosales fueron catalogados como (Moderados + Graves) en el 73,3% de los enfermos incluidos en el ensayo presente. El 40,0% de los

enfermos acumulaba entre 1-5 años de evolución de la enfermedad. El 88,8% de los enfermos incluidos en este estudio se encontraba medicado con amino-salicilatos, esteroides, o una combinación de éstos. Los grupos de pacientes fueron clínicamente homogéneos.

El 55,5% de los sujetos mostró valores elevados del Índice de Actividad clínica. Los grupos difirieron respecto de las proporciones de sujetos con valores anómalos de este índice: *Control*: 37,5% *vs* *Tratamiento*: 76,2% ($p < 0,05$). Solo el 20,0% de los participantes en el estudio mostró valores incrementados del Índice de Gravedad Endoscópica. No hubo diferencias entre-grupos respecto de la aplicación de este índice en la muestra de estudio: *Control*: 12,0% *vs* *Tratamiento*: 28,6% ($p > 0,05$).

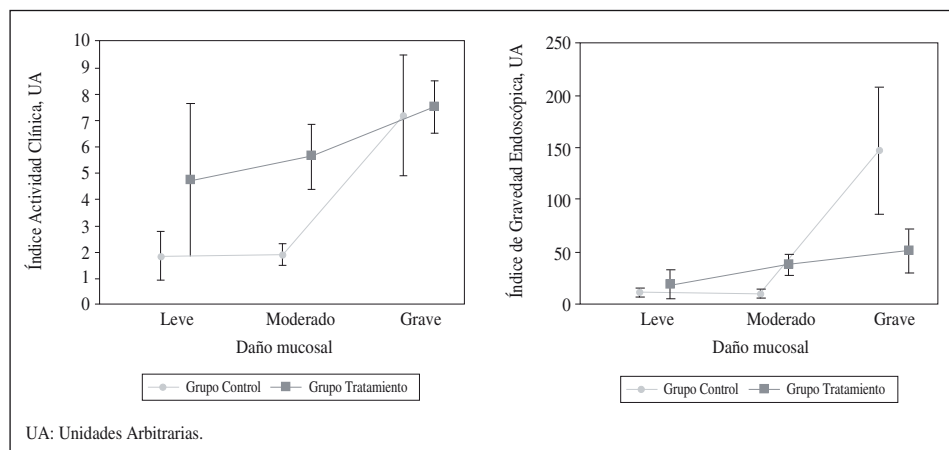
La figura 3 muestra la relación entre los índices clínico y endoscópico de actividad de la CU y el daño mucosal presente. Si bien, las formas graves de daño mucosal se asociaron con puntajes mayores de estos índices, las tendencias de comportamiento no alcanzaron significación estadística. Tampoco se comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre-grupos respecto de la forma de la asociación entre el daño mucosal y el índice correspondiente.

El 22,2% de los pacientes mostraba manifestaciones extracolónicas de la enfermedad. La Artritis sistémica (2 casos) y la Tiroiditis de Hashimoto (1) fueron las manifestaciones extracolónicas observadas en el Grupo Control. Por su parte, en el Grupo Tratamiento se registraron: Uveitis (2 casos); Conjuntivitis (1); Artri-

Tabla I
Características demográficas y clínicas de la serie de estudio

Característica	Hallazgo principal	
	Grupo Control	Grupo Tratamiento
Tamaño	24	21
Edad	Menos de 60 años: 18 [75,0]	Menos de 60 años: 14 [66,7]
Sexo/Género	Femenino: 21 [87,5]	Femenino: 16 [76,2]
Color de la Piel	Blanca: 17 [70,8]	Blanca: 16 [76,2]
Localización de la enfermedad	Recto y sigmoides: 7 [29,2] Pancolitis: 6 [25,0]	Pancolitis: 6 [28,6] Recto y sigmoides: 5 [23,8]
Años de evolución de la enfermedad	Entre 1-5 años: 10 [41,7]	Entre 1-5 años: 8 [38,1]
Tratamiento farmacológico	Instalado: 22 [91,7]	Instalado: 18 [85,7]
Manifestaciones extracolónicas	Ausentes: 20 [83,3]	Ausentes: 15 [71,4]
Daños presentes en la mucosa del colon después de colonoscopia	Leve: 8 [33,3] Moderada: 11 [45,8] Grave: 5 [20,8]	Leve: 4 [19,1] Moderada: 11 [52,4] Grave: 6 [28,6]
Actividad clínica de la enfermedad	Activa: 9 [37,5]	Activa: 16 [76,2] ⁱ
Actividad endoscópica de la enfermedad	Activa: 3 [12,5]	Activa: 6 [28,6]
Desnutrición presente	ESG- (B+C): 8 [33,3]	ESG- (B+C): 9 [42,9]
Nutrición enteral suplementaria	1 [4,2]	5 [23,8] ⁱ

ⁱ $p < 0,05$ (test de comparación de proporciones independientes).



tis sistemática (2); y Hepatopatía crónica autoinmune (1). La frecuencia de manifestaciones extracolónicas de la CU fue similar de grupo-a-grupo: *Control*: 12,0% vs *Tratamiento*: 28,6% ($p > 0,05$).

El 37,7% de los enfermos estudiados se encontraba desnutrido en el momento de la evaluación nutricional inicial. No se comprobaron diferencias entre-grupo respecto de la frecuencia de desnutrición: *Control*: 33,3% vs *Tratamiento*: 42,9% ($p > 0,05$).

Se instalaron esquemas de Nutrición enteral suplementaria con dietas genéricas sin fibra en 6 (13,3%) de los pacientes de la serie de estudio, debido al deterioro nutricional concurrente: *Control*: 4,2% vs *Tratamiento*: 23,8% ($p < 0,05$). No hubo diferencias pre-tratamiento entre-grupos respecto de los ingresos energé-

ticos: *Control*: $1075,9 \pm 395,9$ kcal/24 h⁻¹ vs *Tratamiento*: $1.235,7 \pm 1.061,7$ kcal/24 h⁻¹ ($p > 0,05$); y proteicos: *Control*: $43,9 \pm 19,3$ g/24 h⁻¹ vs *Tratamiento*: $42,0 \pm 23,2$ g/24 h⁻¹ ($p > 0,05$).

El 71,1% de los pacientes refirió alteraciones del patrón defecatorio. Estas alteraciones se distribuyeron como sigue (en orden descendente): Calidad de las deposiciones diferente de moldeada: 68,8% de los enfermos; Más de 3 deposiciones en un día: 35,5%; Deposiciones abundantes: 17,7%; Presencia de sangre: 26,6%; y Ocurrencia de deposiciones nocturnas: 33,3%. No se observaron diferencias entre-grupos respecto de las características del patrón defecatorio.

La tabla II muestra los valores basales de los indicadores antropométricos y bioquímicos recolectados de los

Tabla II

Datos antropométricos, bioquímicos e inmunológicos observados en la serie de estudio. Se presentan la media $\pm$ desviación estándar de los valores de cada indicador. La proporción de valores perdidos fue del 1,0%. Los valores perdidos se sustituyeron por la media de la serie correspondiente

Indicador	Grupo Control	Grupo Tratamiento
Número	23	21
Peso, kg	$60,6 \pm 8,0$	$59,8 \pm 14,6$
Índice de Masa Corporal, kg/m ²	$23,6 \pm 3,9$	$23,2 \pm 5,4$
Circunferencia de Brazo, cm	$27,7 \pm 3,6$	$26,8 \pm 5,0$
Suma de los pliegues cutáneos, mm	$38,3 \pm 15,4$	$36,7 \pm 21,3$
Hemoglobina, g/L ⁻¹	$121,6 \pm 18,2$	$121,4 \pm 14,9$
Hematocrito, fracción/volumen ⁻¹	$39,9 \pm 5,7$	$39,7 \pm 4,5$
Eritrosedimentación, mm/hora ⁻¹	$18,5 \pm 15,0$	$32,5 \pm 31,6$
Conteo del Linfocitos, células/mm ³	$2.371,4 \pm 952,7$	$3.015,5 \pm 1.182,3^{\S}$
Albúmina, g/L ⁻¹	$38,8 \pm 5,7$	$39,9 \pm 3,8$
Colesterol, mmol/L ⁻¹	$4,5 \pm 1,1$	$4,5 \pm 0,9$
Índice de Actividad Clínica, UA	$3,0 \pm 3,5$	$6,0 \pm 3,9^{\S}$
Índice de Actividad Endoscópica, UA	$38,3 \pm 82,2$	$37,1 \pm 38,7$

^{\S} $p < 0,05$; test de comparación de medias independientes.

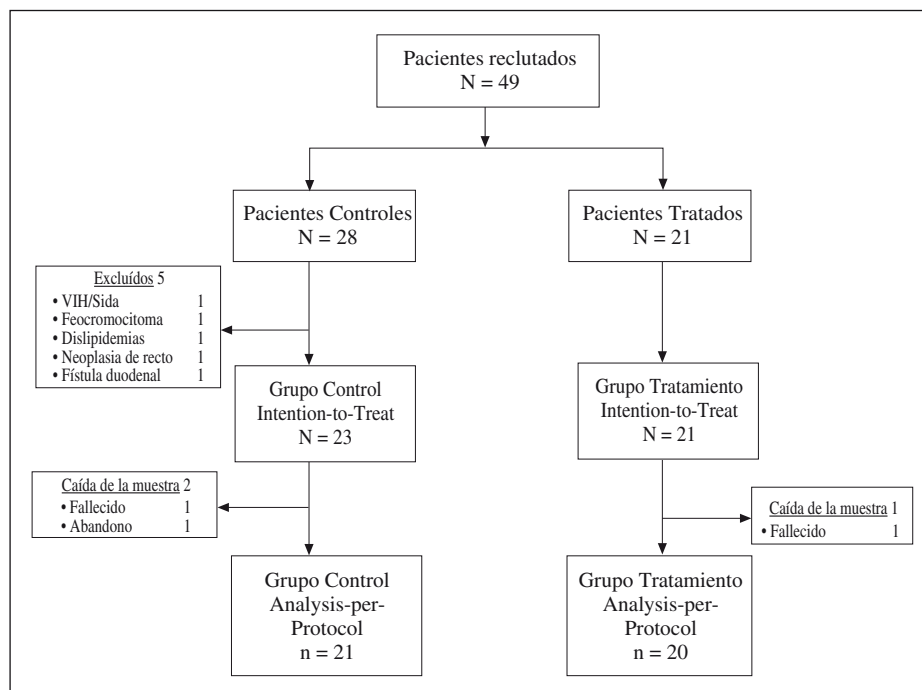


Fig. 4.—Destino final de los enfermos reclutados para la realización del estudio presente.

pacientes al ingreso en el ensayo. La tasa de valores perdidos fue del 1,0%. Los grupos de pacientes solo difirieron entre sí respecto del CTL: *Control*: $2.371,4 \pm 952,7$ células/mm³ vs *Tratamiento*: $3.015,5 \pm 1.182,3$ células/mm³ ($p < 0,05$); y el Índice de Actividad Clínica: *Control*: $3,0 \pm 3,5$ UA vs *Tratamiento*: $6,0 \pm 3,9$ UA ($p < 0,05$). Se debe hacer notar que los conteos promedio de linfocitos fueron mayores del punto de corte establecido (Cualquier sexo: ≥ 2.000 células/mm³) en cualquiera de los grupos de enfermos. Asimismo, los valores promedio del Índice de Actividad Clínica fueron iguales/ mayores del punto de corte estipulado (≥ 3 UA).

Las diferencias numéricas observadas entre los valores basales de la ERS no alcanzaron significación estadística: *Control*: $18,5 \pm 15,0$ mm/h⁻¹ vs *Tratamiento*: $32,5 \pm 31,6$ mm/h⁻¹ ($p = 0,0587$). El promedio de los valores basales de la ESR observados en el Grupo Tratamiento superó el punto de corte para esta determinación (Hombres: < 20 mm/h⁻¹; Mujeres: < 25 mm/h⁻¹). Los coeficientes de variación asociados a las determinaciones de ESR fueron como sigue: *Control*: 81,1% vs *Tratamiento*: 97,2% ($p > 0,05$). La proporción de valores basales anómalos de la ESR fue similar en ambos grupos: *Control*: 25,0% vs *Tratamiento*: 33,3% ($p > 0,05$).

La figura 4 muestra el destino final de los enfermos involucrados en este trabajo. Veinte pacientes concluyeron el tratamiento con las cepas especificadas de probióticos. Se acumularon 36 días de tratamiento/ paciente. La tasa de obediencia del tratamiento fue del 99,3%. Se perdieron 5 días de tratamiento por no disponibilidad del producto. No se reportaron reacciones adversas al uso de la combinación empleada de probióticos. Se registraron 2 fallecidos durante la conducción del estu-

dio, uno en cada grupo. En el Grupo Control uno de los enfermos murió debido a una hemorragia cerebral intra-parenquimatosa durante la primera semana de observación. Por su parte, una de las pacientes incluidas en el Grupo Tratamiento falleció como consecuencias de las complicaciones siguientes a una laparotomía por una oclusión intestinal mecánica, también durante la primera semana de observación.

La figura 5 muestra la persistencia de las características anómalas del patrón defecatorio al final del período de observación. El tratamiento regular resultó solo en una reducción del 60,0% de la frecuencia de la presencia de sangre en las heces ($p < 0,05$). Por su parte, la adición de la combinación empleada de probióticos produjo cambios en la calidad (reducción del 56,3%) y frecuencia (90,0%) de las deposiciones, junto con reducción de la ocurrencia de las deposiciones nocturnas (70,0%), y la presencia de sangre en las heces (42,9%; todos los porcentajes mostrados: $p < 0,05$). Estos resultados fueron invariantes del protocolo de análisis de los datos.

La tabla III muestra la efectividad de la combinación de probióticos en la corrección de las características no deseadas del patrón defecatorio del paciente, expresada como el cociente de los cambios observados en los sujetos tratados en la dirección deseada de la característica particular, respecto de aquellos no tratados. Los enfermos tratados con la combinación de probióticos mostraron chances superiores de beneficiarse en lo que respecta a cambios en la calidad de las deposiciones (RR = 1,69; 95% IC: 0,87-3,27); la reducción de la frecuencia de las deposiciones (RR = 1,35; 95% IC: 0,15-11,90); la disminución del volumen de las deposiciones (RR = 1,11; 95% IC: 0,16-7,63); y la desaparición de

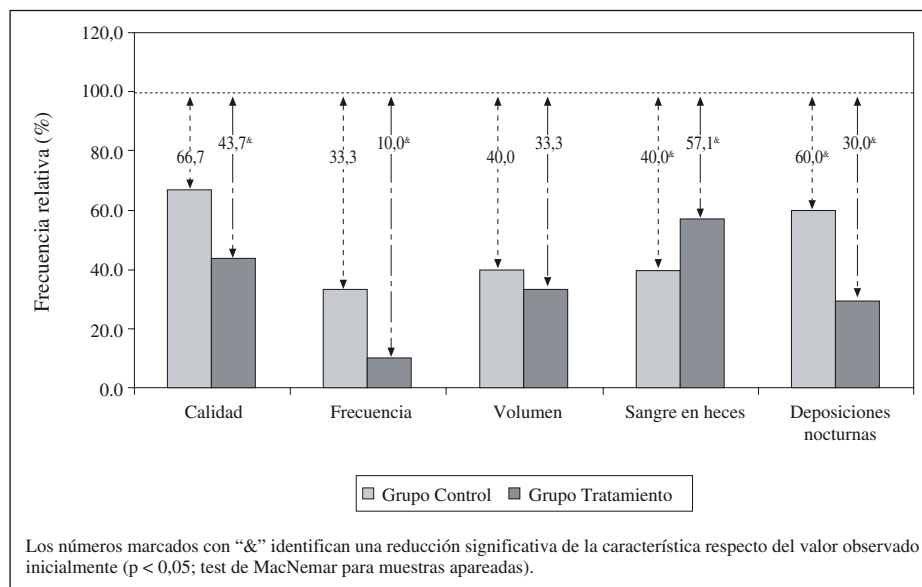


Fig. 5.—Persistencia de las características anómalas del patrón defecatorio en los sujetos estudiados. Se muestra la frecuencia de pacientes en cada grupo de observación que refirió la característica anómala al término del estudio.

las deposiciones nocturnas ($RR = 1,75$; 95% IC: 0,53-5,73). Sin embargo, estos chances no fueron estadísticamente superiores al uso de la medicación regular.

La tabla IV muestra los cambios ocurridos en el comportamiento de las variables seleccionadas del estudio al final del período de observación. El tratamiento farmacológico corrientemente aplicado solo produjo una reducción del Índice de Actividad Clínica ($p < 0,05$). Este efecto fue independiente del protocolo de análisis de los resultados. El chance estimado del efecto de los probióticos sobre los valores basales del Índice de Actividad Clínica fue de 0,80 (IC 95%: 0,20-3,18).

El uso de la combinación de probióticos trajo consigo una reducción de la ESR, y los valores de los Índices de Actividad clínica y Gravedad endoscópica ($p < 0,05$). La cuantía de la reducción de la ESR y el Índice de Actividad clínica fue mayor entre los tratados con probióticos ($p < 0,05$), si bien hay que reconocer que existían diferencias numéricas entre-grupos respecto de los valores basales de estos indicadores. El chance de que la combinación de probióticos causara una reducción de los valores basales elevados de Eritrosedimentación fue de 1,28 (IC 95%: 0,15-10,91). El Grupo Tratamiento también se distinguió por un incremento mayor de las cifras séricas basales de Colesterol.

Tabla III
Efectividad del tratamiento con la combinación de probióticos en la corrección de las características anómalas del patrón defecatorio. Para más detalles: consulte el texto

Indicador	Intention-to-Treat	Analysis-per-Protocol
Calidad de las deposiciones:		
• Cambio hacia heces moldeadas	1,69 [0,87-3,27]	1,56 [0,73-3,32]
• Cambio hacia heces no moldeadas	0,60 [0,31-1,13]	0,60 [0,32-1,13]
Frecuencia de las deposiciones:		
• Reducción de la frecuencia	1,35 [0,15-11,90]	1,13 [0,08-14,49]
• Aumento de la frecuencia	No calculado	No calculado
Volumen de las deposiciones:		
• Disminución del volumen	1,11 [0,16-7,63]	1,11 [0,16-7,63]
• Aumento del volumen	0,47 [0,35-0,63]	0,50 [0,41-0,62]
Sangre en las deposiciones:		
• Desaparición	0,71 [0,20-2,49]	0,57 [0,09-3,51]
• Aparición	No calculado	No calculado
Deposiciones nocturnas:		
• Desaparición	1,75 [0,53-5,73]	1,40 [0,36-5,47]
• Aparición	No calculado	No calculado

No calculado: Presencia de un numerador/denominador nulo.

Tabla IV

Resultados observados al final del periodo de observación del paciente. Se presentan los resultados obtenidos tanto bajo el principio de "Intención-Para-Tratar" como después de completado el periodo de observación. Se muestran la media $\pm$ desviación estándar de los resultados obtenidos mediante una u otra estrategia al final del periodo de observación, junto con la correspondiente magnitud promedio (la desviación estándar) de cambio en el indicador

Indicador	Grupo Control		Grupo Tratamiento	
	Intención-de-Tratar	Completaron la observación	Intención-de Tratar	Completaron la observación
Número	23	21	21	20
Peso, kg	60,2 $\pm$ 12,6 (+0,2 $\pm$ 2,0)	60,1 $\pm$ 12,6 (+0,2 $\pm$ 2,1)	61,3 $\pm$ 14,5 (+1,4 $\pm$ 1,4) ^{s*}	62,9 $\pm$ 12,9 (+1,5 $\pm$ 1,4) ^{s*}
Índice de Masa Corporal, kg/m ²	23,3 $\pm$ 4,1 (+0,0 $\pm$ 0,7)	23,3 $\pm$ 4,1 (+0,0 $\pm$ 0,8)	23,7 $\pm$ 5,2 (+0,5 $\pm$ 0,5) ^{s*}	24,3 $\pm$ 4,7 (+0,5 $\pm$ 0,5) ^{s*}
Circunferencia de Brazo, cm	27,3 $\pm$ 3,8 (-0,2 $\pm$ 0,7)	27,3 $\pm$ 4,0 (-0,2 $\pm$ 0,7)	27,0 $\pm$ 4,9 (+0,3 $\pm$ 1,0) [*]	27,5 $\pm$ 4,5 (+0,3 $\pm$ 1,0) [*]
Suma de los pliegues cutáneos, mm	37,4 $\pm$ 15,1 (-0,2 $\pm$ 3,2)	37,4 $\pm$ 15,1 (-0,3 $\pm$ 3,4)	40,2 $\pm$ 23,5 (+3,5 $\pm$ 4,3) ^{s*}	41,6 $\pm$ 23,2 (+3,7 $\pm$ 3,7) ^{s*}
Hemoglobina, g/L ⁻¹	122,6 $\pm$ 19,9 (+1,0 $\pm$ 9,9)	124,2 $\pm$ 17,2 (+1,0 $\pm$ 10,4)	119,3 $\pm$ 17,7 (-2,1 $\pm$ 14,8)	118,5 $\pm$ 17,7 (-2,2 $\pm$ 15,1)
Hematocrito, fracción/volumen ⁻¹	39,9 $\pm$ 6,3 (+0,0 $\pm$ 4,0)	40,3 $\pm$ 5,7 (+0,0 $\pm$ 4,2)	39,6 $\pm$ 5,1 (-0,1 $\pm$ 4,5)	39,3 $\pm$ 5,0 (-0,1 $\pm$ 4,6)
Eritrosedimentación, mm/hora ⁻¹	21,6 $\pm$ 16,7 (+3,7 $\pm$ 16,6)	21,9 $\pm$ 17,0 (+4,0 $\pm$ 17,4)	25,8 $\pm$ 26,3 (-6,7 $\pm$ 15,6) ^{s*}	26,4 $\pm$ 26,9 (-7,1 $\pm$ 15,9) ^{s*}
Conteo del Linfocitos, células/mm ³	2.408,0 $\pm$ 848,2 (+121,0 $\pm$ 639,5)	2.359,3 $\pm$ 638,6 (+132,5 $\pm$ 669,5)	3.389,8 $\pm$ 1.077,8 (+374,2 $\pm$ 1.487,1) ^f	3.426,3 $\pm$ 1.092,4 (393,0 $\pm$ 1.523,2) ^f
Albúmina, g/L ⁻¹	40,3 $\pm$ 6,5 (+1,8 $\pm$ 5,5)	40,5 $\pm$ 6,8 (+1,9 $\pm$ 5,8)	39,8 $\pm$ 3,0 (-0,0 $\pm$ 3,2)	39,5 $\pm$ 2,6 (-0,1 $\pm$ 3,3)
Colesterol, mmol/L ⁻¹	4,4 $\pm$ 1,0 (-0,1 $\pm$ 1,0)	4,3 $\pm$ 1,1 (-0,1 $\pm$ 1,1)	4,9 $\pm$ 0,8 (+0,4 $\pm$ 0,9) [*]	4,9 $\pm$ 0,8 (+0,5 $\pm$ 1,0) [*]
Índice de Actividad Clínica, UA	1,8 $\pm$ 2,0 (-1,3 $\pm$ 3,1) ^s	1,5 $\pm$ 1,2 (-1,4 $\pm$ 3,2) ^s	1,9 $\pm$ 2,0 (-4,1 $\pm$ 3,3) ^{s*f}	1,7 $\pm$ 1,9 (-4,3 $\pm$ 3,3) ^{s*f}
Índice de Actividad Endoscópica, UA	20,7 $\pm$ 40,1 (-19,2 $\pm$ 74,9)	14,0 $\pm$ 20,3 (-21,1 $\pm$ 78,3)	16,5 $\pm$ 25,4 (-20,5 $\pm$ 29,2) ^s	17,4 $\pm$ 25,7 (-21,6 $\pm$ 29,6) ^s

UA: Unidades arbitrarias.

^sp < 0,05 para diferencias dentro-del-grupo en sentido unilateral respecto del valor inicial del indicador.

^{*}p < 0,05 para diferencias entre-grupos en sentido unilateral.

^fDiferencias basales pre-existentes entre-los-grupos.

El tratamiento con probióticos trajo también consigo un aumento en el Peso del paciente, el IMC, la CB y la suma de los pliegues cutáneos ($p < 0,05$). El cambio observado en la CB de los pacientes tratados, aunque pequeño, fue, no obstante, mayor que el de los enfermos controles. El cambio en las variables antropométricas fue independiente de la cuantía de los ingresos energéticos: *Cambio en los ingresos energéticos*: Control: 201,0 $\pm$ 497,3 kcal/24 h⁻¹ vs *Tratamiento*: -49,8 $\pm$ 1.201,6 kcal/24 h⁻¹ ($p > 0,05$); y proteicos: *Cambio en los ingresos proteicos*: Control: 5,7 $\pm$ 19,7 g/24 h⁻¹ vs

Tratamiento: 0,3 $\pm$ 26,5 g/24 h⁻¹ ($p > 0,05$). Todos los efectos descritos anteriormente se sostuvieron después de un análisis de los resultados "per-protocol".

La figura 5 muestra los cambios observados en los índices de Actividad clínica y Gravedad endoscópica al final del período de observación, segregados según el tipo de tratamiento. Los cambios en cualquiera de los índices fueron más pronunciados entre aquellos enfermos con daños mucosales graves, efecto independiente del protocolo aplicado de tratamiento. El uso de los probióticos resultó en una mayor reducción del valor

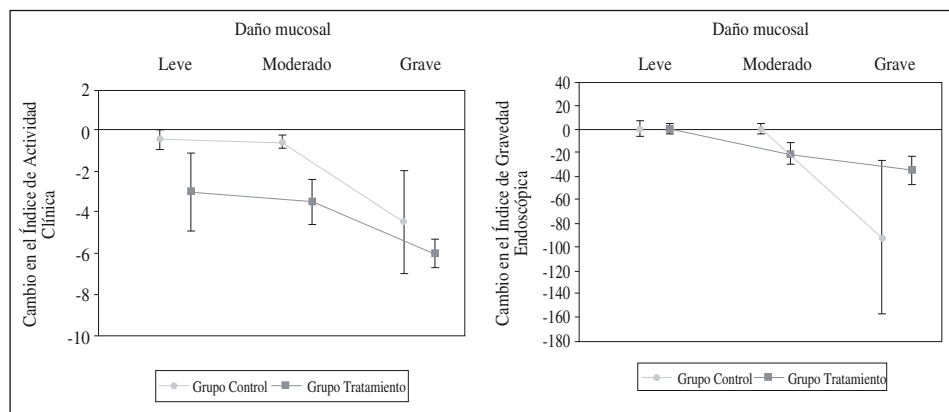


Fig. 6.—Cambios en los índices de actividad clínica y gravedad endoscópica según el daño mucosal. Se muestran la media y el error estándar de los cambios en el correspondiente índice observados al final del periodo de observación, según el estrato de clasificación del daño mucosal, para cada grupo de tratamiento. Para más detalles: consulte el texto de este artículo.

observado del Índice de Actividad clínica para cada estrato de daño mucosal. La combinación de probióticos no produjo cambios significativos en el Índice de Gravedad endoscópica.

Discusión

Este trabajo muestra los resultados de un ensayo clínico *quasi*-experimental para la evaluación de la utilidad, seguridad y tolerancia de la introducción de una combinación especificada de lactobacilos + bifidobacterias en el tratamiento farmacológico de la CU. El diseño de este ensayo contempló la co-administración de los probióticos con la medicación corrientemente instalada en el paciente, sin pretender que aquellos sustituyeron a ésta. La idea detrás del ensayo fue que la combinación de probióticos resultaría en una mejoría del estado nutricional del paciente a través de modificaciones concurrentes en la actividad inflamatoria propia de la enfermedad y el hábito defecatorio.

Las diferencias que pudieran existir entre los resultados de los tratamientos contrastados (medicación vs. medicación + probióticos) se evaluaron mediante la conformación de un segundo grupo de enfermos reclutados en un momento diferente. Se esperaba que, bajo la influencia del azar solamente, series temporales de pacientes no diferirían en las características de interés del ensayo, tal y como se ha postulado previamente⁸. Tal hipótesis se corroboró de la similitud entre ambos grupos de observación para varias características demográficas, clínicas, y bioquímicas. Hay que hacer notar, sin embargo, que los grupos difirieron entre sí respecto de los Conteos de Linfocitos y el Índice de Actividad clínica. Si bien se constataron diferencias entre-grupos respecto de los Conteos de Linfocitos antes del tratamiento, los conteos promedio fueron mayores del punto de corte establecido para este indicador, lo que apunta hacia un hallazgo estadístico sin ninguna repercusión clínica. Aun cuando se comprobaron diferencias entre-grupos respecto de los valores basales del Índice de Actividad clínica, los valores promedio en cada grupo fueron iguales/mayores del punto

de corte empleado para denotar la enfermedad como activa. Luego, la constatación de valores basales anómalos de este índice permitió establecer que una proporción significativa de la serie presente de estudio mostraba actividad incrementada de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico no produjo cambios significativos en las variables-respuesta del estudio, salvo una reducción de la ocurrencia de sangre en las heces, lo que implicaría que la medicación administrada corrientemente puede ser exitosa solo en estabilizar las lesiones mucosales, y con ello, disminuir el sangramiento activo²³. La aparente falla de la medicación regular en modificar la mayoría de las variables-respuesta definidas en el estudio actual pudiera tener varias explicaciones, aunque se debe hacer notar que ello no constituyó un objetivo del estudio. Contrario a lo esperado de la distribución del daño mucosal, se observó una baja proporción de enfermos con valores basales anómalos de las variables-respuesta. Es probable que la influencia de la actividad de la CU sobre el estado de salud del paciente se dispersara entre varios y disímiles indicadores. Otra explicación plausible sería que el daño mucosal se comportara independientemente de las variables-respuesta²⁴. Ello permitiría reconciliar la aparente paradoja de sujetos con daños mucosales moderados y graves que exhibieron valores basales preservados de la Albúmina sérica, y por transitividad, bajos índices de Gravedad endoscópica, por solo citar un ejemplo ilustrativo.

El agotamiento del efecto terapéutico podría explicar adicionalmente la pobre (cuando no nula) influencia de la medicación corriente sobre las variables-respuesta²³. Se debe hacer notar que la mayoría de los pacientes estaba medicado con aminosalicilatos de primera generación, como la Sulfasalacina y similares, debido a la baja disponibilidad actual de otros superiores.

Si la adición de la combinación de probióticos al tratamiento farmacológico regular ha de resultar en beneficios tangibles, deberían esperarse cambios significativos en el hábito defecatorio corriente del enfermo²⁵⁻²⁶. Este fue el caso. El empleo de los probióticos trajo consigo disminución de la frecuencia de las deposiciones, desaparición de las deposiciones nocturnas, reducción

del volumen de las heces, y aumento de la consistencia de las mismas. No obstante, la variabilidad biológica dentro-del-grupo, y la aparente disociación entre el daño mucosal y las características del patrón defecatorio del enfermo, pueden haber oscurecido la significación de los cambios observados.

Se esperaba también que la introducción de la combinación de probióticos en el tratamiento corriente de la CU se tradujera en valores disminuidos de los índices empleados para describir la actividad de la enfermedad²⁶. En el estudio corriente, los grupos de enfermos no difirieron entre sí respecto de los valores basales del Índice de Gravedad endoscópica descrito previamente, y en cualquier caso fueron menores del punto de corte establecido, en contra de lo que podría hipotetizarse, dada la elevada proporción en la serie de estudio de sujetos con daños mucosales catalogados entre moderados y graves. Aun así, el uso de la combinación de probióticos se asoció con una reducción significativa de los valores basales del Índice de Gravedad endoscópica. Debe destacarse que el uso de la combinación de probióticos sí produjo una reducción de los valores basales del Índice de Actividad clínica en una cuantía significativamente mayor que la esperada del tratamiento farmacológico regular. Este efecto podría explicarse de los cambios anotados previamente en el hábito defecatorio del paciente, esto es, de la reducción concomitante de la frecuencia de las deposiciones y la ocurrencia de deposiciones nocturnas.

Se ha hipotetizado que el uso de probióticos en enfermedades con un componente inflamatorio sistémico como la CU pudiera resultar en una disminución de los valores de marcadores especificados como la ESR: un indicador sensible del estado inflamatorio²⁶⁻²⁷. De hecho, el empleo de la combinación especificada de probióticos se asoció a una disminución significativa de los valores basales de este indicador. El efecto de la combinación ensayada de probióticos sobre la ESR fue mayor que la observada con la medicación corrientemente instalada. Debe destacarse que la ESR se incrementó como promedio en 4-5 unidades entre los sujetos controles al final del período de observación.

La influencia de la combinación de probióticos sobre la respuesta inflamatoria sistémica y la actividad de la enfermedad podría reflejarse, por transitividad, en mejoría de indicadores selectos del estado nutricional del enfermo de CU^{26,28}. En efecto, el tratamiento con probióticos resultó en un aumento del peso corporal, al parecer a expensas de la deposición de grasa corporal, como se puede inferir del incremento constatado de los pliegues cutáneos. No se puede desechar por completo la deposición de tejidos magros como otro componente del aumento del peso entre los tratados con probióticos: si bien el comportamiento de la CB no sufrió cambios significativos durante el período de observación, las diferencias acumuladas entre los enfermos tratados fueron mucho mayores que las registradas entre los sujetos controles.

La relación entre el tratamiento con probióticos y los cambios en la composición corporal no constituyó objeto de indagación del presente ensayo. Se podría especular que la reducción observada en la ESR y el Índice de Actividad clínica se tradujera en una disminución de la hipercatabolia propia de las etapas activas de la enfermedad, con la preservación consiguiente de la integridad de estos tejidos. También podría ocurrir que el aumento del peso sea la resultante de hábitos alimentarios mejorados: el consumo de probióticos podría incrementar la sensación de apetito del enfermo, y con ello, aumentar las cantidades ingeridas de alimentos. También se podría especular que, en virtud del diseño abierto del ensayo, el aumento del peso pudiera reflejar un efecto placebo condicionado por el conocimiento del paciente de la incorporación al protocolo de tratamiento de un elemento novedoso. Se debe señalar entonces que los cambios en los indicadores antropométricos fueron independientes de los ingresos energéticos y proteicos del enfermo.

Por último, podría interesar evaluar si la influencia de la combinación empleada de probióticos es homogénea para cualquier categoría del daño mucosal, o si, por el contrario, la influencia sería máxima en casos de daños mucosales graves. Si bien se observó una mayor reducción de los valores basales de los índices empleados para describir la actividad y gravedad de la CU en aquellos enfermos con daño mucosal grave, lo cierto fue que el efecto observado no fue estadísticamente superior al constatado en los sujetos controles.

Limitaciones del estudio

Se podrían cuestionar los resultados del presente estudio, dado que se empleó un diseño experimental no consistente con los principios de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo⁸. Se debe tener en cuenta que los probióticos no constituyen un medicamento *per se*, y por lo tanto, en ningún momento se pretendió sustituir el tratamiento medicamentoso regular por la combinación de probióticos. Hecha esta salvedad, no se hace necesario entonces apelar a un diseño clínico riguroso y demandante para evaluar la utilidad y seguridad de tratamientos alternativos que tradicionalmente se han distinguido por una buena tolerancia. Es más: se podría discutir si algunos de los resultados observados después de la administración de la combinación de probióticos serían el resultado de la percepción del enfermo de recibir un tratamiento extraordinario, incluso “mágico” en su alcance. Tal vez el efecto placebo explicaría la ganancia observada de peso, pero fallaría en explicar los cambios constatados en indicadores “objetivos” del estado de salud, como la Eritrosedimentación y el Índice de Actividad clínica.

El diseño del presente estudio también contempló la adopción de otras acciones intervencionistas según lo demandara el estado nutricional del paciente. Podría argumentarse que algunos de los efectos observados en el Grupo Tratamiento podrían trazarse hasta la instalación

de esquemas de Nutrición enteral suplementaria con dietas genéricas poliméricas sin fibra, pero se hace difícil sostener que una acción que solo benefició a menos de la cuarta parte de los enfermos haya oscurecido la influencia de otra que abarcó a la totalidad del grupo de ensayo.

Los ensayos como el presentado en este trabajo deberían constituir una alternativa para la evaluación de la utilidad, la seguridad y la tolerancia de nuevas terapéuticas, máxime en aquellos escenarios en los que se desconoce la "intimidación" de la enfermedad, y no se tienen experiencias acumuladas de las características operacionales de terapéuticas novedosas.

Conclusiones

Al término de 36 días de tratamiento con 3 mil 300 millones de bacterias, distribuidas en 5 cepas diferentes, en 20 pacientes diagnosticados de CU a tipo pancolitis, con 1-5 años de evolución, se observó un aumento de peso, a expensas de una mayor deposición de grasa subcutánea, junto con una disminución de la Eritrosedimentación y los valores del Índice de Actividad clínica. Es probable que los efectos beneficiosos de los probióticos sean máximos entre los sujetos con daños mucosales graves, pero ello no excluye que los enfermos con lesiones menos graves de la mucosa colónica no puedan recibir este tratamiento, máxime en un escenario en que los esquemas farmacológicos están dominados por aminosalicilatos de primera generación. La adición de los probióticos permitiría entonces mejorar la respuesta al tratamiento con tales medicamentos. En ensayos posteriores se podría evaluar la sinergia de los probióticos con aminosalicilatos de segunda generación.

Agradecimientos

Dra. Adelaida Rodríguez de Miranda, Departamento de Nutrición, Instituto de Gastroenterología. Dr. Bienvenido Grá Oramas, Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Gastroenterología. Dr. Juan Carlos Más Paéz, Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Srta. Catherine Grisay.

Referencias

1. Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2007; 65 (11): 411-8.
2. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 318-25.
3. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105-11.
4. Salviano FN, Burgos MG, Santos EC. Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 99-106.
5. Razack R, Seidner DL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 400-5.
6. Gassull MA. Nutrition and inflammatory bowel disease: its relation to patho-physiology, outcome and therapy. *Dig Dis* 2003; 21: 220-7.
7. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-20.
8. Grimshaw J, Campbell M, Eccles M, Steen N. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. *Family Practice* 2000; 17: S11-S18.
9. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32.
10. Azzolini F, Pagnini C, Camellini L, Scarcelli A, Merighi A, Primerno AM et al. Proposal of a new clinical index predictive of endoscopic severity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 246-51.
11. Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JE. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998; 21: 156-61.
12. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987; 11: 8-13.
13. Grupo de Apoyo Nutricional. PNO Procedimiento Normalizado de Operación 2.011.98. Encuesta Subjetiva Global del Estado Nutricional del paciente hospitalizado. Manual de Procedimientos. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
14. Grupo de Apoyo Nutricional. PNO 2.013.98. Mediciones antropométricas. Manual de Procedimientos. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
15. Grupo de Apoyo Nutricional. PNO 2.016.98. Encuestas dietéticas. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
16. Martínez González C, Santana Porbén S, Barreto Penié J. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición enteral. *RCAN Rev Cub Aliment Nutr* 2001; 15: 130-8.
17. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-57.
18. Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 2, Descriptive statistics. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 309-15.
19. Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 4, statistical inference techniques in hypothesis testing. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 820-5.
20. Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 5, Statistical inference techniques for hypothesis testing with non-parametric data. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 1054-9. Erratum in: *Ann Emerg Med* 1991; 20 (5): 573.
21. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad Habana: 1990.
22. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319: 670-47.
23. Anónimo. Drugs for inflammatory bowel disease. *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7: 65-74.
24. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002; 50 (Suppl. 3): III37-42.
25. Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 285-93.
26. Schultz M, Lindström AL. Rationale for probiotic treatment strategies in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 337-55.
27. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1428-518.
28. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2570-8.

Original

Psychometric properties of the Spanish version of Food Craving Inventory (FCI-SP)

I. Jáuregui Lobera^{1,2}, P. Bolaños², R. Carbonero³ and E. Valero Blanco¹

¹Department of Bromatology and Nutrition. Pablo de Olavide University. Seville. Spain. ²Behavioural Sciences Institute. Seville. Spain. ³Atenea High School. Mairena de Aljarafe. Seville. Spain.

Abstract

Objective: The objectives of the study were to analyze the psychometric properties, factor structure and internal consistency of the Spanish version of the Food Craving Inventory (FCI-SP), as well as to determine its validity by evaluating the relationship of the FCI to different instruments.

Methods: The sample comprised a group of patients and a group of students. The patient group included 216 people diagnosed with adaptive, anxiety disorders, and mild or moderate depressive episodes without psychotic symptoms. The patient group included 79 men (36.57%) and 137 women (63.43%), and the mean age was 38.27 years (SD = 9.57). All the patients had clinical characteristics, which enabled them to be treated as outpatients. The group of students comprised 142 people, none of whom had any psychiatric history of note. In this group there were 53 men (37.32%) and 89 women (62.68%), and the mean age was 21.45 years (SD = 5.04).

Results: The best solution for the principal axis analysis revealed three factors (simple sugars/*trans* fats, complex carbohydrates/proteins, and saturated fats/high calorie content (fast food)). The internal consistency of the FCI-SP and its subscales was determined by means of Cronbach's alpha, with values ranging between 0.78 and 0.95. The correlations with other instruments reflected adequate validity.

Discussion: The Spanish version of the FCI (FCI-SP) meets the psychometric requirements for measuring the food craving and shows adequate internal consistency and validity.

(Nutr Hosp. 2010;25:984-992)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4967

Key words: Food Craving Inventory. Eating behaviour. Mental disorders. Psychometric validation.

PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL INVENTARIO DE "FOOD CRAVING"

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron analizar las propiedades psicométricas, la estructura factorial y la consistencia interna de la versión española del Food Craving Inventory (FCI-SP), así como determinar su validez mediante la evaluación de las relaciones del FCI-SP con diferentes instrumentos.

Métodos: La muestra estuvo formada por un grupo de pacientes y un grupo de estudiantes. El primero incluyó 216 pacientes diagnosticados de trastornos adaptativos, trastornos de ansiedad o episodios depresivos, leves o moderados, sin síntomas psicóticos, todos ellos en tratamiento ambulatorio. Este grupo de pacientes incluía 79 hombres (36,57%) y 137 mujeres (63,43%), con una edad media de 38,27 ± 9,57. El grupo de estudiantes estuvo formado por 142 participantes, sin patología psiquiátrica actual o en los antecedentes. En este grupo había 53 hombres (37,32%) y 89 mujeres (62,68%), siendo su edad media 21,45 ± 5,04.

Resultados: La mejor solución, mediante análisis de ejes principales, reveló tres factores (azúcares simples/grasas *trans*, hidratos de carbono complejos/proteínas y grasas saturadas/alto contenido calórico (*fast food*)). La consistencia interna se determinó mediante el coeficiente alfa de Cronbach, con valores entre 0,78 y 0,95. La correlación con otros instrumentos reflejó adecuada validez.

Discusión: La versión española del FCI (FCI-SP) reúne los requerimientos psicométricos para medir el *food craving* y muestra adecuada consistencia interna y validez.

(Nutr Hosp. 2010;25:984-992)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4967

Palabras clave: Inventario de food craving. Conducta alimentaria. Trastornos mentales. Validación psicométrica.

Correspondence: I. Jáuregui Lobera.
Department of Bromatology and Nutrition.
Pablo de Olavide University.
Virgen del Monte, 31.
41011 Seville (Spain).
E-mail: igjl@upo.es / ij@tcasevilla.com

Recibido: 2-IX-2010.
Aceptado: 15-X-2010.

Abbreviations

B: Bulimia.
BD: Body Dissatisfaction.
DT: Drive for Thinness.
EDI: Eating Disorders Inventory.
FCI-SP: Food Craving Inventory-Spanish version.
FCI: Food Craving Inventory.
GSI: Global Severity Index.
ICD: International Classification of Diseases.
KMO: Kaiser-Meyer-Olkin.
M: Mean.
PSDI: Positive Symptom Distress Index.
PSQ: Perceived Stress Questionnaire (G: General form; R: Recent form).
PST: Positive Symptom Total.
SCL-90-R: Symptom Checklist of Derogatis-Revised.
SD: Standard deviation.
SES: Self Esteem Scale.

Introduction

Although food craving has been linked to disorders such as bulimia, binge eating and obesity there is some controversy as regards the nature of this relationship, since the presence of food craving does not always — or necessarily— lead to disturbed eating behavior.¹⁻³ From the psychobiological and behavioral perspective various theories have been put forward in an attempt to explain the basis of food craving, although little consensus has yet to be reached.⁴ Furthermore, the phenomenon seems to manifest in different ways according to several variables (gender, age, hunger state, time of day, and phase of the menstrual cycle), thereby giving rise to cravings for specific foods. Of these, craving for carbohydrates has been the most widely studied.⁵⁻⁸ One key problem that has arisen in the context of research on food craving is how to define the concept itself, and studies vary as to whether they place greater emphasis on the behavioral or subjective aspects of the phenomenon. In the former case, food craving is regarded as an observable behavior (eating), leaving aside its cognitive/emotional aspects. As such it would be equivalent to the behavior that follows hunger. By contrast, the problem facing researchers who focus on the subjective aspects is how to isolate the desire that manifests as craving. One of the most widely accepted and comprehensive definitions to date is that proposed by Weingarten and Elston,⁹ who refer both to the intense urge or desire to eat a specific food (or type of food), as well as to the difficulty of resisting this urge. As such they take into account both behavioral and cognitive/emotional (motivating) aspects.

As regards the biological basis of food craving the specific craving for carbohydrates has been related to serotonin, a neurotransmitter which has also been linked to depression and obesity, among other disorders. Following the model of addictions, food craving

has also been associated with the dopamine/acetylcholine ratio in certain brain areas such as the nucleus accumbens.¹⁰⁻¹²

In addition to the difficulties of conceptualizing food craving and specifying its biological basis, another problem concerns its measurement. Indeed, some measurement instruments suffer from a lack of clarity and the potential contamination that follows from an inadequate prior definition of food craving (cognitive/emotional aspects vs. behavioral aspects). Confusion may also arise from measuring food craving in general, without taking into account the tendency to crave specific foods or food types. Alternatively, while specific foods have sometimes been considered they may be grouped together, for example, on the basis of their macronutrient content. Finally, some of the instruments developed have not been subjected to an adequate analysis of their psychometric properties.¹²⁻¹⁴

In the context of psychopathology, and in addition to its relationship with eating disorders, food craving has been linked to the presence of various psychological symptoms such as social anxiety and depression.¹⁵

Given the above there is a clear need to develop instruments for measuring the specific craving of certain foods, since their subsequent consumption may have serious implications in terms of excess weight gain or obesity and the problems associated with this. It was in this context that the Food Craving Inventory (FCI) was developed in two consecutive studies, the second of which gave rise to the definitive form of the questionnaire, focusing exclusively on the subjective aspect of craving. This decision was made due to the fact that participants found it difficult to distinguish the specific desire or urge from the actual consumption of a given food.¹⁶

The general aim of the present study was to analyze the psychometric properties of a Spanish version of the FCI (FCI-SP), specifically its factor structure and internal consistency. In addition, we analyzed the relationships between the FCI-SP and the specifically eating-related subscales of the Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2),¹⁷ as well as with the psychopathological variables (somatization, obsessions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, paranoid ideation and psychoticism) and global indexes (Global Severity Index, GSI; Positive Symptom Total, PST; Positive Symptom Distress Index, PSDI) of Derogatis' Symptom Checklist (SCL-90-R).^{18,19} Relationships were also studied between the FCI-SP and both the degree of perceived stress, as measured by the Perceived Stress Questionnaire (PSQ),^{20,21} and self-esteem, in this case using the Self Esteem Scale (SES).^{22,23} The analyses of both factor structure and validity constitute tests of the construct validity of food craving, which needs to be assessed with respect to all types of validity. Finally, we analyzed any gender differences with respect to scores on the FCI-SP and the presence of craving for specific foods, on the basis of the factor structure obtained.

Methods

Participants

The sample comprised a group of patients and a group of students. The patient group included 216 people diagnosed (in accordance with ICD-10 criteria) with adaptive disorders (F43.20, F43.21 and F43.22), anxiety disorders (F41.1 and F41.2), and mild or moderate depressive episodes without psychotic symptoms (F32.1 and F32.2). Diagnoses were made by means of two structured clinical interviews (according to ICD-10 criteria), the first being conducted by a clinical psychologist and the second by a psychiatrist. Only those cases for which there was diagnostic agreement were accepted. The patient group included 79 men (36.57%) and 137 women (63.43%), and the mean age was 38.27 years ($SD = 9.57$). All the patients had clinical characteristics which enabled them to be treated as outpatients. The group of students comprised 142 people, none of whom had any psychiatric history of note. In this group there were 53 men (37.32%) and 89 women (62.68%), and the mean age was 21.45 years ($SD = 5.04$). Students were recruited from the Pablo de Olavide University (Seville) and the Atenea High School (Seville).

Measures

Food Craving Inventory (FCI)

The FCI is a self-report inventory designed to measure food craving. The preliminary original version contained 37 items and the Spanish version developed here was based on this. However, only the subjective part of the inventory was used (without subsequently measuring the amount of the craved food eaten). This is consistent with the procedure followed in the final stage of the original study (i.e. with respect to each food category, people are asked: *Over the past month how often have you experienced a craving for the food?*). In the original study, 14 of the 37 items were hypothesized to form a fats subscale, 10 a sweets subscale, and 13 a starches/carbohydrates subscale. The factor structure was found to be determined by 28 items distributed across four factors (high-fat foods, sweets, starches and carbohydrates, and fast-food fat). Each item is scored from 0 to 4 (where 0 = never; 1 = rarely; 2 = sometimes; 3 = often; and 4 = always/almost every day) according to the strength of the craving. The inventory shows adequate internal consistency (Cronbach's α of 0.86 for the fats and sweets subscales, 0.84 for the starches/complex carbohydrates subscale, 0.76 for the fast-food subscale, and 0.93 for the inventory as a whole). In order to apply the FCI in our setting the inventory underwent a translation/back-translation standard procedure. This included adaptation of the food types mentioned in the items so as to give them socio-cultural relevance for a Spanish population. Thirty-five participants were randomly selected from the sample for preliminary testing in order to confirm that the items could

be read and understood by them. During test administration the participants were asked for their interpretations of the questions. Their suggestions and comments were then used to prepare the instructions and to ensure that the participants had no difficulties reading the items. The inventory is shown in Appendixes A (English version) and B (Spanish version).

Eating Disorders Inventory-2 (EDI-2)

For this study the Body Dissatisfaction (BD), Bulimia (B), and Drive for Thinness (DT) scales were administered. The BD subscale measures dissatisfaction with the overall shape and size of those parts of the body most related to eating disorders. The B subscale was designed to assess the tendency to think about and to engage in overeating episodes. The DT subscale measures excessive concern with dieting, preoccupation with weight, and fear of weight gain. With regards to eating disorders the DT subscale has been used as a screening test. The internal consistency of the test, and its subscales, ranges between 0.83 and 0.92 in patient samples, and between 0.65 and 0.93 for various non-clinical samples. Test-retest reliability ranges between 0.41 and 0.97 depending on the sample.

Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)

This self-report instrument measures nine dimensions of psychological symptoms and yields three global indexes of distress. The dimensions measured are somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, phobic anxiety, hostility, paranoid ideation and psychoticism. The ninth subscale refers to miscellaneous symptoms whose low factor loading prevents them from being included in the other subscales. The SCL-90-R also yields three global indexes of distress that measure the severity of general psychopathology: a) the GSI or Global Severity Index, which measures the degree of general distress; b) PST or Positive Symptom Total, which refers to the number of symptoms reported by the subject; and c) the PSDI or Positive Symptom Distress Index, which measures the intensity of symptoms and relates general distress to the number of symptoms PSDI. The value of Cronbach's α range from 0.81 to 0.90, and the instrument shows adequate concurrent and predictive validity.

Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

The Spanish version of the PSQ was used here.²¹ This questionnaire was designed to measure stress, and consists of 30 items that differentially measure the *general* (PSQ-G) and *recent* (PSQ-R) forms of perceived stress. The validation study for the Spanish population showed excellent psychometric properties (internal consistency was 0.9 for the PSQ-G and 0.87 for the PSQ-R), and the

questionnaire has been used in research, demonstrating good predictive value in stress-related diseases.

Self-Esteem Scale (SES)

Once again, the Spanish version was used.²³ The scale comprises ten items that are scored using a Likert format (from *strongly agree* to *strongly disagree*): the higher the score, the higher the degree of self-esteem. The Spanish version of the instrument shows adequate internal consistency (Cronbach's α coefficient = 0.87), test-retest reliability ($r = 0.72$) and construct validity.

Procedure

After obtaining informed consent from all participants the abovementioned questionnaires were administered to the patients in the clinical group. This was done in individual sessions with no time limit and in the therapeutic context. Each patient's therapist was present at the beginning of the session and explained how to complete the questionnaire. Having ensured that the instructions had been understood the therapist then left the room so as not to be present while the patient completed the measures. The therapist then returned at the end of the session. Participation was completely voluntary in both the clinical and control (student) groups, and none of the participants received any form of recompense. In the student group the questionnaires were administered in group sessions, and it was left to each individual to decide whether or not they wished their responses to remain anonymous.

Statistical analysis

Data are expressed as means $\pm$ standard deviations. For the study of gender differences we considered the proportion of men and women, the analysis being by means of χ^2 . A multivariate analysis of variance was then conducted to study differences (gender) with respect to the three factors obtained. Associations between variables were studied by means of the Pearson correlation coefficient. The method of factor analysis was principal axes with varimax rotation, and Cronbach's α coefficient was used to determine the internal consistency of the FCI-SP.

Results

Factor structure and internal consistency

A separate factor analysis was performed for the two groups (patients and students) using principal axis extraction with varimax rotation. Several indicators of the high degree of inter-relationship between the variables confirmed the relevance of this analysis. In the group of patients, Bartlett's test of sphericity gave $X^2 = 4701.07$ (p

< 0.0001), while the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) index of sample adequacy was 0.921. In the group of students Bartlett's test gave $X^2 = 2121.82$ ($p < 0.0001$) and the KMO index was 0.834. The number of factors was determined by considering those with eigenvalues above 1, as well as through examination of the scree plot. Items with a factor loading ≥ 0.45 and which loaded on a single factor were maintained, in line with the procedure followed in the original FCI study. This led to nine items being eliminated from the original list. In both samples the best solution for the principal axis analysis of the final 28 items of the FCI-SP revealed three factors (simple sugars/*trans* fats, complex carbohydrates/proteins, and saturated fats/high calorie content (fast food)). These three components explained 51.78% of the total variance in the patient group and 48.31% in the student group.

Table I shows the rotated factor loadings, the explained variance and the accumulated variance for both groups.

The first factor, which explained 21.17% and 20.13% of the total variance in the group of patients and students, respectively, comprised thirteen items that refer to foods which can be classified as high in simple sugars and *trans* fats. The second factor explained 20.38% and 18.19% of the total variance (in the group of patients and students, respectively) and consisted of nine items which refer to foods that are high in complex carbohydrates or proteins. The third factor, formed by six items, explained 10.23% and 9.99% of the total variance (patients and students, respectively) and refers to foods which are high in calories and saturated fats; some of these foods are commonly referred to as fast food.

The analysis of the internal consistency of the FCI-SP and its three subscales was determined by means of Cronbach's α coefficients. The factor 'simple sugars/*trans* fats' gave $\alpha = 0.926$ in the group of patients and $\alpha = 0.901$ in the group of students. The factor 'complex carbohydrates/proteins' gave $\alpha = 0.894$ for patients and $\alpha = 0.820$ for students. Finally, the factor 'saturated fats/high calorie content' (fast food) gave $\alpha = 0.811$ in the patient group and $\alpha = 0.781$ in the student group. The FCI-SP as a whole yielded an $\alpha = 0.951$ for the group of patients and $\alpha = 0.910$ for students.

Correlation between the FCI-SP and age

Given the age difference between the patient and student groups we calculated the correlation between age and total scores on the FCI-SP, as well as that between age and scores on each of the three factors obtained. This was done in order to control for the possible influence of age on the remaining analyses. There was a negative and significant correlation ($r = -0.24$; $p < 0.01$) between age and scores on the third factor (saturated fats/high calorie content). The correlations between age and total FCI-SP scores and scores on the other two factors were also negative, but without reaching statistical significance.

Table I
Factor structure (principal axes with varimax rotation) and explained variance of the FCI-SP in the patient group and the student group

Ítem	Patients			Students		
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Cake	0.816	0.317	0.082	0.664	0.092	0.225
Pizza	0.261	0.287	0.493	0.337	0.242	0.546
Fried Chicken	0.213	0.581	0.192	0.183	0.547	0.217
Sausage	0.151	0.123	0.493	0.249	0.400	0.488
French Fries	0.379	0.603	0.342	0.243	0.495	0.234
Rice	0.189	0.741	0.169	0.107	0.697	0.050
Hot dog	0.260	0.229	0.681	0.123	0.050	0.718
Hazelnut spread	0.608	0.054	0.301	0.454	0.021	0.394
Hamburger	0.687	0.412	0.766	0.122	0.186	0.694
Biscuits	0.549	0.092	0.482	0.481	0.228	0.233
Ice cream	0.585	0.461	0.181	0.660	0.154	0.154
Pasta	0.209	0.635	0.297	0.111	0.534	0.167
Fried fish	0.207	0.719	0.175	0.268	0.468	0.181
Cookies	0.634	0.216	0.201	0.551	0.292	0.156
Chocolate	0.741	0.141	0.167	0.641	0.101	0.140
Pancakes	0.510	0.186	0.105	0.625	0.179	0.101
Rolls	0.364	0.515	0.276	0.229	0.484	0.179
Donuts	0.648	0.309	0.227	0.580	0.119	0.234
Candies	0.509	0.382	0.107	0.456	0.298	0.147
Brownies	0.606	0.178	0.248	0.696	0.073	0.149
Bacon	0.289	0.088	0.485	0.245	0.217	0.467
Croissant	0.450	0.202	0.149	0.644	0.195	0.174
Steak	0.103	0.692	0.217	0.084	0.720	0.278
Pie	0.685	0.249	0.066	0.667	0.177	0.122
Baked potatoes	0.122	0.629	0.011	0.038	0.504	0.128
Barbecued foods	0.150	0.046	0.554	0.176	0.017	0.510
Mashed potatoes	0.437	0.579	0.193	0.003	0.458	0.138
Bagel	0.562	0.318	0.466	0.455	0.144	0.337
Explained variance	21.17	20.38	10.23	20.13	18.19	9.99
Accumulated variance	21.17	41.55	51.78	20.13	38.32	48.31

Correlation between the FCI-SP and the eating-related subscales on the EDI-2

In both the patient and student groups there were positive and significant correlations ($p < 0.01$) between scores on the FCI-SP and the three EDI-2 subscales considered: Drive for Thinness (DT), Bulimia (B) and Body Dissatisfaction (BD). Positive and significant correlations ($p < 0.01$) were also found between scores for each of the three FCI-SP factors and the three EDI-2 subscales (see table II).

Correlation between the FCI-SP and other psychopathological variables

Significant correlations between FCI-SP scores and some of the variables analyzed were only found in the group of patients. These correlations were positive and significant ($p < 0.05$) between the FCI-SP and both the PSQ-G ($r = 0.15$) and PSQ-R ($r = 0.16$) indices on the SCL-90-R. A positive and even more significant correlation ($p < 0.0001$) was found between the FCI-SP and the PST score on the SCL-90-R ($r = 0.26$). By contrast,

there was a negative and significant correlation ($r = -0.25$; $p < 0.001$) between the FCI-SP and self-esteem, as measured by the SES. The remaining correlations did not reach statistical significance. In this case, age was not correlated with the psychopathological variables analyzed, so the study of correlations was not conducted after controlling for this factor.

Gender differences on the FCI-SP

The multivariate analysis of variance, comparing scores on the three factors for men and women, revealed a significant difference on the first factor (simple sugars/*trans* fats), with women scoring higher than men ($M = 27.34 \pm 11.14$ vs. $M = 23.88 \pm 8.76$; $F = 9.21$; $p < 0.01$). On the second factor (complex carbohydrates/proteins) no significant differences were observed (women: $M = 20.64 \pm 7.07$; men: $M = 20.26 \pm 7.46$). Finally, the third factor (saturated fats/high calorie content [fast food]) again revealed significant differences, but this time with men scoring higher than women ($M = 12.06 \pm 4.69$ vs. $M = 10.83 \pm 4.28$; $F = 6.22$; $p < 0.05$). Overall

Table II
Correlations between the FCI-SP, and its three factors,
and the eating-related subscales of the EDI-2.
The results are shown for two conditions; controlling
and not controlling for age

Students	Bivariate correlations			Partial correlations		
	DT	B	BD	DT	B	BD
FCI	0.35	0.51	0.31	0.34	0.51	0.30
FCI-1	0.36	0.57	0.33	0.36	0.57	0.32
FCI-2	0.27	0.32	0.23	0.26	0.33	0.22
FCI-3	0.23	0.40	0.22	0.24	0.40	0.23
Patients	Bivariate correlations			Partial correlations		
	DT	B	BD	DT	B	BD
FCI	0.27	0.30	0.22	0.20	0.26	0.20
FCI-1	0.25	0.28	0.18	0.21	0.22	0.17
FCI-2	0.25	0.18	0.19	0.23	0.17	0.16
FCI-3	0.24	0.27	0.27	0.23	0.28	0.29

All correlations are significant ($p < 0.01$).

DT = drive for thinness; B = bulimia; BD = body dissatisfaction.

FCI = Food Craving Inventory; FCI-1, FCI-2, and FCI-3: factors of the FCI.

EDI-2 = Eating Disorders Inventory-2.

scores on the FCI-SP were also significantly different between women ($M = 58.81 \pm 19.93$) and men ($M = 56.20 \pm 17.95$) ($F = 6.09$; $p < 0.05$). The age variable did not produce any significant differences for any of the factors, or as regards total FCI-SP scores. Likewise, the gender/age interaction effect was also non-significant. However, some significant differences were observed for specific foods, and these are shown in table III.

Specific food cravings

As in the original validation study, we sought to determine whether some people had a specific craving for certain foods. The criterion applied was the same as in the original study: a score above the mean on one factor and lower than the mean on the other two. The analysis revealed 16 people (4.47%) with a specific craving related to the first factor (simple sugars/ *trans* fats), 33 people (9.21%) with a specific craving associated with the second factor (complex carbohydrates/proteins), and 12 people (3.37%) with a specific craving for foods included in factor three (saturated fats/high calorie content [fast food]). Therefore, a total of 61 people (17.03%) could be classified as specific cravers. Differences in the proportions of men and women were only significant with respect to the first factor, where the majority of specific cravers were women ($\chi^2 = 6.125$; $p < 0.05$).

Discussion

With respect to the initial aim of the study, i.e. the adaptation and validation of the FCI for a Spanish setting (specifically as regards the subjective measure of craving), the present results differ somewhat from those of

the original report.¹⁶ Firstly, the items eliminated from the final Spanish version of the FCI (items with a factor loading < 0.45) were not exactly the same as those removed from the original inventory. Here the items eliminated referred to gravy, sandwich bread, chips (crisps), pudding, full-fat milk, corn bread, butter/margarine, cereals, and cinnamon rolls. It is clear that in our setting these foods are not usually the object of strong cravings, except when they are combined with other foods (for example, sandwich bread and hazelnut spread cereals with honey and/or chocolate, etc.). It is also important to note that the original item 'peanut butter' was replaced by 'hazelnut spread', given that the former is a very unfamiliar product in our context, whereas the latter is a relatively common object of craving.

Regarding the factors finally obtained, the present study again differs from the original report. The factor structure derived here was less well defined than the original one, which enabled foods to be grouped into four factors (high-fat foods, sweets, carbohydrates/starches, and fast-food fats). In the present study, however, foods such as sausages, bacon or hot dog were grouped together with barbecued foods and hamburger in a single factor, whereas they loaded on different factors in the original study. Furthermore, the factor loadings obtained here do not enable a distinction to be made between high-fat foods and carbohydrates/starches. The 'sweet foods' factor was the one which showed the greatest similarity across the two studies.

In general, the validation study of the Spanish version of the FCI shows that the instrument (the FCI-SP) meets the requirements for measuring the construct 'food craving'. The analysis of reliability revealed adequate internal consistency for both the total inventory and each of the three factors obtained.

As regards the correlations between food craving and disturbed eating behavior it should not be assumed that craving is inevitably associated with such disturbances, since the phenomenon has been observed in people with and without eating problems.²⁴ The correlation analysis showed that food craving is correlated with the Bulimia subscale of the EDI-2, which evaluates the tendency to have thoughts about or engage in uncontrollable bingeing. This finding is consistent with the fact that food craving precedes episodes of overeating in bulimia nervosa, obesity, premenstrual syndrome, seasonal affective disorder, and binge disorder.²⁵⁻²⁷ However, not everybody with a food craving ends up overeating.²⁸ The correlations obtained also show an association between food craving and aspects such as the drive for thinness, which on the corresponding EDI-2 subscale (DT) includes an excessive concern with dieting, a preoccupation with weight, and the fear of weight gain. Finally, there is also a correlation with body dissatisfaction, which is a central aspect of eating disorders and their associated behaviors. It seems clear, therefore, that food craving refers to more than just hunger or simple disinhibition, since it is also related to motivational and affective elements linked to weight concerns and dieting. At all events, the three factors obtained

Table III
Craving for specific foods: differences by gender

	Men (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	Women (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	<i>p</i>
Cake	2.20 (1.07)	2.64 (1.27)	< 0.01
Pizza	2.31 (1.08)	2.10 (1.08)	NS
Fried Chicken	2.16 (1.09)	1.90 (1.07)	< 0.05
Sausage	1.93 (1.03)	1.73 (0.93)	NS
French Fries	2.82 (1.27)	2.70 (1.19)	NS
Rice	2.43 (1.21)	2.48 (1.22)	NS
Hot dog	1.76 (1.01)	1.55 (0.92)	< 0.05
Hazelnut cream	1.51 (0.95)	1.57 (1.04)	NS
Hamburger	2.28 (1.21)	1.93 (1.04)	< 0.01
Biscuits	1.54 (0.90)	1.74 (1.05)	NS
Ice cream	2.47 (1.24)	2.76 (1.33)	< 0.05
Pasta	2.63 (1.25)	2.70 (1.12)	NS
Fried fish	2.44 (1.16)	2.30 (1.18)	NS
Cookies	1.83 (0.99)	2.24 (1.27)	< 0.01
Chocolate	2.45 (1.20)	2.93 (1.36)	< 0.01
Pancakes	1.57 (0.88)	1.73 (1.07)	NS
Rolls	1.71 (0.92)	2.00 (1.18)	< 0.05
Donuts	1.95 (1.11)	2.08 (1.19)	NS
Candies	1.78 (1.05)	1.98 (1.19)	NS
Brownies	1.70 (1.07)	2.12 (1.32)	< 0.01
Bacon	1.88 (1.05)	1.48 (0.86)	< 0.001
Croissant	1.55 (0.84)	1.88 (1.12)	< 0.01
Steak	2.80 (1.26)	2.37 (1.27)	< 0.01
Pie	1.88 (1.13)	2.11 (1.26)	NS
Baked potatoes	2.02 (1.13)	2.12 (1.15)	NS
Barbecued foods	2.27 (1.31)	1.88 (1.16)	< 0.01
Mashed potatoes	1.69 (1.01)	1.75 (1.09)	NS
Bagel	1.56 (0.86)	1.73 (1.09)	NS

NS = No significant.

are individually correlated with the abovementioned constructs, thereby suggesting the presence of a general element (food craving) which has certain specific features. In this regard, and in line with the original study,¹⁶ the present analysis identified a small proportion of people who could be classified as specific cravers.

The correlations found between the FCI-SP and specific subscales of the EDI-2, as well as with self-esteem, are consistent with previous findings relating food craving and overeating with restrictive diets and a lack of assertiveness.²⁸ However, it should be noted that the data regarding the relationship between food craving and restrictive diets are contradictory: some authors have failed to confirm this relationship,^{29,30} while others report increased food craving alongside a reduced calorie intake or hunger.³¹

As regards self-esteem, the relationship between lower self-esteem, increased stress levels and the presence of food craving has been previously reported in obese people.³²

Although there was a low negative correlation between food craving and age this does not seem to be a determining factor in terms of the observed gender differences. These differences continue to be present across the age range, although the presence of craving does decrease somewhat. The higher scores obtained by women on the first factor (simple sugars/*trans* fats) is

consistent with the finding that women show a stronger craving for foods such as chocolate.^{28,33} Similarly, the higher scores of men on the third factor (saturated fats/high calorie content [fast food]) are in line with previous research findings regarding the foods that make up this factor here.³⁴ Finally, studies with obese people have also reported a stronger preference for protein-based fats (meat) among men, and a stronger preference for carbohydrate fats (cookies, cake, etc.) among women.³⁵

The present study has a number of limitations. As regards the foods included in the FCI, and despite having eliminated certain items, the FCI-SP continues to contain certain foods that are not usually the object of craving in our setting (i.e. pancakes or waffles). However, although these foods are not common in our setting their factor loading was such that they merited inclusion in the list of the FCI-SP. By contrast, there are other foods, such as cured meats, which are not specifically listed but covered by the category 'barbecued foods'. Future revisions of the FCI-SP might consider referring specifically to these foods, even though they are not usually the object of intense food cravings and/or binge episodes.

A further limitation of the present study is that the sample did not include participants with specific eating disorders, although this is currently being addressed in a new study being conducted as a follow-up to the present adaptation and validation of the instrument.

FOOD CRAVING INVENTORY

Food craving is defined as an intense desire to consume a particular food (or food type) that is difficult to resist.

Directions: For each of the foods listed below (Items 1-28), please circle the appropriate letter using the following scale.

Over the past month, how often have you experienced a craving for the food?

- A = Never
B = Rarely (once or twice)
C = Sometimes
D = Often
E = Always/almost every day

List of foods:

Cake	A	B	C	D	E
Pizza	A	B	C	D	E
Fried Chicken	A	B	C	D	E
Sausages	A	B	C	D	E
French Fries	A	B	C	D	E
Rice	A	B	C	D	E
Hot Dogs	A	B	C	D	E
Hazelnut Spread	A	B	C	D	E
Hamburger	A	B	C	D	E
Biscuits	A	B	C	D	E
Ice Cream	A	B	C	D	E
Pasta	A	B	C	D	E
Fried Fish	A	B	C	D	E
Cookies	A	B	C	D	E
Chocolate	A	B	C	D	E
Pancakes	A	B	C	D	E
Rolls	A	B	C	D	E
Donuts	A	B	C	D	E
Candies	A	B	C	D	E
Brownies	A	B	C	D	E
Bacon	A	B	C	D	E
Croissant	A	B	C	D	E
Steak	A	B	C	D	E
Pie	A	B	C	D	E
Baked Potatoes	A	B	C	D	E
Barbecued Foods	A	B	C	D	E
Mashed Potatoes	A	B	C	D	E
Bagel	A	B	C	D	E

FOOD CRAVING INVENTORY-SP

(Spanish version)

(White, Whisenhunt, Williamson, Greenway, and Netemeyer, 2001. Adaptation and validation by Jáuregui, Bolaños, Valero, and Carbonero, 2010)

El "food craving" se define como un intenso deseo de consumir un alimento concreto (o un tipo de alimento), que resulta difícil de resistir.

Instrucciones: Para cada alimento que figura en la lista rodee con un círculo la letra apropiada usando la siguiente escala.

A lo largo del pasado mes, ¿con qué frecuencia ha experimentado "craving" por el alimento?

- A = Nunca
B = Rara vez (una o dos veces)
C = Algunas veces
D = A menudo
E = Siempre, casi todos los días

Lista de alimentos:

Pastel	A	B	C	D	E
Pizza	A	B	C	D	E
Pollo frito	A	B	C	D	E
Salchichas	A	B	C	D	E
Patatas fritas	A	B	C	D	E
Arroz	A	B	C	D	E
Perritos calientes	A	B	C	D	E
Crema con avellanas	A	B	C	D	E
Hamburguesas	A	B	C	D	E
Biscuits	A	B	C	D	E
Helado	A	B	C	D	E
Pasta	A	B	C	D	E
Pescado frito	A	B	C	D	E
Galletas, cookies	A	B	C	D	E
Chocolate	A	B	C	D	E
Tortitas, barquillos	A	B	C	D	E
Panecillos	A	B	C	D	E
Donuts	A	B	C	D	E
Caramelos	A	B	C	D	E
Pastelito de chocolate (tipo Brownie)	A	B	C	D	E
Bacon/Panceta	A	B	C	D	E
Croissant	A	B	C	D	E
Filete	A	B	C	D	E
Tarta	A	B	C	D	E
Patatas cocidas	A	B	C	D	E
Alimentos de barbacoa (Costillas, chuletas)	A	B	C	D	E
Puré de patatas	A	B	C	D	E
Rosquillas	A	B	C	D	E

References

1. Rogers PJ, Smit HJ. Food craving and food "addiction": a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 3-14.
2. Harvey J, Wing RR, Mullen M. Effects on food cravings of a very low calorie diet or a balanced, low calorie diet. *Appetite* 1993; 21: 105-15.
3. Weingarten HP, Elston C. Food cravings in a college population. *Appetite* 1991; 17: 167-75.
4. White MA, Whisenhunt BL, Williamson DA, Greenway FL, Netemeyer RG. Development and Validation of the Food-Craving Inventory.
5. Pelchat ML. Food cravings in young and elderly adults. *Appetite* 1997; 28: 103-13.
6. Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hum Reprod* 1997; 12: 1142-51.
7. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity: carbohydrates versus fats. *Appetite* 1992; 18: 207-21.
8. Lafay L, Thomas F, Mennen L, et al. Gender differences in the relation between food cravings and mood in an adult community: results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante Study. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 195-204.
9. Weingarten HP, Elston C. The phenomenology of food cravings. *Appetite* 1990; 15: 231-46.
10. Gendall KA, Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM. Food cravings in women with a history of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997; 22: 403-9.
11. Lebowitz SF, Hoebel BG. Behavioral neuroscience of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of Obesity*. New York, NY: Marcel Dekker Inc.; 1998, pp. 319-21.
12. Hill AJ, Weaver CF, Blundell JE. Food craving, dietary restraint and mood. *Appetite* 1991; 17: 187-97.
13. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Williams TL, Erath SA. The development and validation of the State and Trait Food-Cravings Questionnaires. *Behav Ther* 2000; 31: 151-73.
14. Harvey J, Wing RR, Mullen M. Effects on food cravings of a very low calorie diet or a balanced, low calorie diet. *Appetite* 1993; 21: 105-15.
15. Gendall KA, Joyce PR, Sullivan PF, Bulik CM. Food cravers: Characteristics of those who binge. *Int J Eat Disord* 1998; 23 (4): 353-60.
16. White MA, Whisenhunt BL, Williamson DA, Greenway FL, Netemeyer RG. Development and validation of the Food-Craving Inventory. *Obes Res* 2002; 10 (2): 107-114.
17. Gamer DM. *Inventario de trastornos de la conducta alimentaria-2*. Madrid: Tea Ediciones; 1998.
18. Derogatis LR. The SCL-90-R. Administration. Scoring and procedures. Manual-II for the R(vised) version. Towson: Clinical Psychometric Research; 1983.
19. González de Rivera J L, Derogatis LR, de las Cuevas C, Gracia Marco R, Rodríguez-Pulido F, Henry Benítez M, Monterrey AL. The Spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population. Towson: Clinical Psychometric Research; 1989.
20. Levenstein S, Prantera V, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, Andreoli A. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res* 1993; 37: 19-32.
21. Sanz-Carrillo C, García-Campayo J, Rubio A, Santed MA, Montoro M. Validation of the Spanish version of the Perceived Stress Questionnaire. *J Psychosom Res* 2002; 52: 167-72.
22. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1965.
23. Vázquez AJ, Jiménez R, Vázquez-Morejón R. Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicología* 2004; 22 (2): 247-55.
24. Hill AJ, Heaton-Brown L. The experience of food craving: A prospective investigation in healthy women. *J Psychosom Res* 1994; 38: 801-814.
25. Mitchell JE, Hatsukami D, Eckert ED, Pyle RC. Characteristics of 275 patients with bulimia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 482-485.
26. Wurtman JJ. Carbohydrate craving. Relationship between carbohydrate intake and disorders of mood. *Drugs* 1990; 39: 49-52.
27. Hetherington MM, Macdiarmid JI. Pleasure and excess: Liking for and overconsumption of chocolate. *Physiology & Behaviour* 1995; 57: 27-35.
28. Gendall KA, Joyce PR, Sullivan PF, Bulik CM. Food cravers: characteristics of those who binge. *Int J Eat Disord* 1998; 23 (4): 353-60.
29. Hill A J, Weaver CFL, Blundell JE . Food craving, Dietary Restraint and mood. *Appetite* 1991; 17: 187-197.
30. Rodin J, Mancuso J, Granger J, Nelbach E. Food cravings in relation to body mass index, Restraint and estradiol levels: A repeated measures study in healthy women. *Appetite* 1991; 17: 177-185.
31. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Williams TL, Erath SA. The development and validation of the State and Trait Food-Cravings Questionnaires. *Behav Ther* 2000; 31: 151-173.
32. Abilés V, Rodríguez-Ruiz S, Abilés J, Mellado C, García A, Pérez de la Cruz A, Fernández-Santaella MC. Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20 (2): 161-7.
33. Weingarten HP, Elston D. The phenomenology of food cravings. *Appetite* 1990; 15: 231-246.
34. Wyant KW, Meiselman HL. Sex and race differences in food preferences of military personnel. *J Am Diet Assoc* 1984; 2: 169-175.
35. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Sarri J. Food preferences in human obesity: Carbohydrates versus fats. *Appetite* 1992; 18: 207-21.

Original

Relation of C358A polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (faah) with obesity and insulin resistance

D. A de Luis, M. González Sagrado, R. Aller, O. Izaola, R Conde

Center of Investigation of Endocrinology and Clinical Nutrition, Medicine School and Unit of Investigation.
Hospital Rio Hortega. University of Valladolid. Valladolid Spain.

Abstract

Background and aims: Recently, it has been demonstrated that the polymorphism 385 C/A of FAAH (fatty acid amide hydrolase) was associated with overweight and obesity. The aim of our study was to investigate the relationship of missense polymorphism (cDNA 385 C->A) of FAAH gene on obesity anthropometric parameters, cardiovascular risk factors and adipocytokines.

Methods: A population of 279 females with obesity (body mass index >30) was analyzed. An indirect calorimetry, tetrapolar electrical bioimpedance, blood pressure, a serial assessment of nutritional intake with 3 days written food records and biochemical analysis (lipid profile, adipocytokines, insulin, CRP and lipoprotein-a) were performed. The statistical analysis was performed for the combined C385A and A385A as a group and wild type C385C as second group.

Results: One hundred and ninety four patients (69.5%) had the genotype C385C (wild type group) and 76 (27.2%) patients had the genotype C358A or A358A (9 patients, 3.2%) (mutant type group). No differences were detected between groups in anthropometric parameters and dietary intakes. Triglycerides (118.9 ± 59.9 mg/dl vs 107.4 ± 51.3 mg/dl; $p < 0.05$), glucose (100.4 ± 19.9 mg/dl vs 94.8 ± 11.5 mg/dl; $p < 0.05$), HOMA (3.74 ± 2.2 vs 3.39 ± 2.7 ; $p < 0.05$) and interleukine 6 (3.3 ± 1.4 pg/ml vs 1.4 ± 2.1 pg/ml; $p < 0.05$) were higher in wild type group than mutant type group.

Conclusion: The novel finding of this study is the association of the mutant type group A358C and A358A of FAAH with a better cardiovascular profile (triglyceride, glucose, interleukine 6 and HOMA levels) than wild type group.

(Nutr Hosp. 2010;25:993-998)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4843

Key words: Adipokines. Faah. Insulin resistance. Obesity. Polymorphism. Risk factors.

Correspondence: D. A de Luis
Professor Associated 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: 8-VI-2010.
1ª Revisión: 12-VIII-2010.
Aceptado: 11-IX-2010.

RELACION DEL POLIMORFISMO C358A DEL ENZIMA DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE (HIDROLASA AMIDA ACIDA) CON LA OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Resumen

Antecedentes y objetivos: Recientemente, se ha demostrado que el polimorfismo 385 C/A, de FAAH (hidrolasa amida de ácidos grasos) se asocia con el sobrepeso y la obesidad. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación de este polimorfismo del gen de FAAH con parámetros antropométricos, factores de riesgo cardiovascular y adipocitoquinas.

Métodos: Una población de 279 mujeres con obesidad (índice de masa corporal > 30) fue analizada. Se realizaron las siguientes determinaciones; calorimetría indirecta, bioimpedancia eléctrica, presión arterial, una evaluación de la ingesta nutricional de 3 días, así como un análisis bioquímico (perfil lipídico, adipocitoquinas, insulina, proteína C reactiva y lipoproteína-(a)). El análisis estadístico se realizó combinando C385A y A385A como grupo mutante y C385C como grupo salvaje.

Resultados: Un total de 194 pacientes (69,5%) tenían el genotipo C385C (genotipo salvaje) y 76 (27,2%) pacientes tenían el genotipo C358A y 9 pacientes (3,2%) el genotipo A358A, formando estos dos el grupo de genotipo mutante. No se detectaron diferencias entre los grupos en los parámetros antropométricos y la ingesta dietética. Sin embargo los pacientes con genotipo salvaje presentaron valores más elevados de triglicéridos ($118,9 \pm 59,9$ mg/dl vs $107,4 \pm 51,3$ mg/dl; $p < 0,05$), glucosa ($100,4 \pm 19,9$ mg/dl vs $94,8 \pm 11,5$ mg/dl; $p < 0,05$), HOMA ($3,74 \pm 2,2$ vs $3,39 \pm 2,7$; $p < 0,05$) y de interleukina-6 ($3,3 \pm 1,4$ pg/ml vs $1,4 \pm 2,1$ pg/ml; $p < 0,05$) fueron mayores en el grupo de tipo salvaje que el grupo de tipo mutante.

Conclusión: El principal hallazgo de este trabajo es la asociación del genotipo mutante (A358C y A358A) de FAAH con un mejor perfil cardiovascular (triglicéridos, glucosa, interleukina 6 y HOMA) que los pacientes portadores del genotipo salvaje.

(Nutr Hosp. 2010;25:993-998)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4843

Palabras clave: Adipocitoquinas. FAAH. Resistencia a insulina. Obesidad. Polimorfismo. Factores de riesgo.

Introduction

According to recent surveys, approximately two thirds of the population of Spain is overweight¹. The current view of adipose tissue is that of an active secretory organ, sending out and responding to signals that modulate appetite, insulin sensitivity, energy expenditure, inflammation and immunity².

Herbal *Cannabis sativa* (marijuana) has been known to have many psychoactive effects in humans including robust increases in appetite and body weight³. Nevertheless, the mechanism underlying cannabinoid neurobiological effects have been recently revealed⁴. The endogenous cannabinoid system mediates and it is positioned both functionally and anatomically⁵ to be an important modulator of normal human brain behavior. The main inactivating enzyme of endogenous cannabinoid receptor ligands is fatty acid amide hydrolase (FAAH), which has been identified as the catabolic enzyme capable of inactivating most of the endocannabinoids⁶. The pharmacological effects of some endocannabinoids appear to be regulated by FAAH activity⁷, suggesting that FAAH has the role to be a modulating enzyme for human behavior.

A missense polymorphism (cDNA 385 C->A) that predicts a substitution of threonine for a conserved proline residue at aminoacid position 129 (P129T) has been described and is significantly associated with drug abuse⁸. Recently, Sipe et al⁹ have been demonstrated that the homozygous FAAH 385 A/A genotype was associated with overweight and obesity. Monteleone et al¹⁰ confirmed previously published significant over-representations of the FAAH 385A allele in overweight/obese subjects. However, in a large study sample (5801 subjects), Jensen et al¹¹ were unable to find association of this polymorphism with overweight or obesity. Considering the evidence that endogenous cannabinoid system plays a role in metabolic aspects of body weight and feeding behavior¹², we decided to investigate the association of this FAAH missense polymorphism with obesity and adipocytokines.

The aim of our study was to investigate the relationship of missense polymorphism (cDNA 385 C->A) of FAAH gene on obesity anthropometric parameters, cardiovascular risk factors and adipocytokines.

Subjects and methods

Subjects

A population of 279 females with obesity (body mass index >30) was analyzed in a prospective way. These patients were recruited in a Nutrition Clinic Unit and signed an informed consent. Exclusion criteria included 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 >110 mg/dl, as well as the use of sulphonilurea, thiazolidinediones, insulin, glucocorticoids, antineoplastic agents, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and psychoactive medications. Local ethical committee approved the protocol.

Procedure

All patients with a 2 weeks weight-stabilization period before recruitment were enrolled. Weight, blood pressure, basal glucose, c-reactive protein (CRP), insulin, insulin resistance (HOMA), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides blood and adipocytokines (leptin, adiponectin, resistin, TNF alpha, and interleukin 6) levels were measured at basal time. A tetrapolar bioimpedance, an indirect calorimetry and a prospective serial assessment of nutritional intake with 3 days written food records were realized. Genotype of FAAH gene polymorphism was studied.

Genotyping of FAAH 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 50 ng of genomic DNA, 0.5 uL of each oligonucleotide primer (primer forward, 5'-CTA TCT GGC TGA CTG TGA GAC TC-3'; primer reverse, 5'-GAG GCA GAG CAT ACC TTG TAG G-3), and 0.25 uL of each probes (wild probe: 5'-Fam-CTG TCT CAG GCC CCA AGG CAG G-BHQ-1-3') and (mutant probe: 5'-Hex- CTG TCT CAG GCC ACA AGG CAG G-BHQ-1-3') in a 25 uL final volume (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. Hardy Weinberg equilibrium was assessed.

Assays

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 0.5mUI/L (normal range 0.5-30 mUI/L)¹³ and the homeostasis model assessment for insulin sensitivity (HOMA) was calculated using these values¹⁴. 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. Lipoprotein (a) was determined by immunonephelometry with the aid of a Beckman array analyzer (Beckman Instruments, Calif., USA).

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.

Adipocytokines

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/ml¹⁵. 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/ml¹⁶. 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/ml¹⁷. 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)¹⁷⁻¹⁹.

Indirect calorimetry

For the measurement of resting energy expenditure, subjects were admitted to a metabolic ward. After a 12 h overnight fast, resting metabolic rate was measured in the sitting awake subject in a temperature-controlled room over one 20 min period with an open-circuit indirect calorimetry system (standardized for temperature, pressure and moisture) fitted with a face mask (MedGem;Health Tech, Golden, USA), coefficient of variation 5%. Resting metabolic rate (kcal/day) and oxygen consumption (ml/min) were calculated²⁰.

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. Tetrapolar body electrical bioimpedance was used to determine body composition with an accuracy of 5 g²¹. 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.

Dietary intake and habits

Patients received prospective serial assessment of nutritional intake with 3 days written food records. All enrolled subjects received instruction to record their daily dietary intake for three days including a weekend day. Handling of the dietary data was by means of a personal computer equipped with personal software, incorporating use of food scales and models to enhance portion size accuracy. Records were reviewed by a registered dietitian and analyzed with a computer-based data evaluation system. National composition food tables were used as reference²².

Statistical analysis

Sample size was calculated to detect differences over 2 kg in body weight with 90% power and 5% significance (n=80, in each group). The results were expressed as average $\pm$ standard deviation. The distribution of variables was analyzed with Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables with normal distribution were analyzed with a two-tailed Student's-t test. Non-parametric variables were analyzed with the U-Mann-Whitney test. The statistical analysis was performed for the combined C385A and A385A as a group and wild type C385C as second group. A p-value under 0.05 was considered statistically significant.

Results

Two hundred and seventy nine patients gave informed consent and were enrolled in the study. The mean age was 44.8 $\pm$ 12 years and the mean BMI 35.4 $\pm$ 6.1. All subjects were weight stable during the 2 weeks period preceding the study (body weight change, 0.28 $\pm$ 0.1 kg).

One hundred and ninety four patients (69.5%) had the genotype C358C (wild type group) and 76 (27.2%) patients had the genotype C358A or A358A (9 patients,3.2%) (mutant type group). Age was similar in both groups (wild type: 44.70 $\pm$ 15.5 years vs mutant group: 45.5 $\pm$ 15.2 years:ns).

Table I shows the anthropometric variables. No differences were detected between groups.

Table II shows the classic cardiovascular risk factors. Triglycerides, glucose and HOMA values were higher in wild type group than mutant type group.

Table I <i>Anthropometric variables</i>		
<i>Characteristics</i>	<i>C385C</i> <i>(n=194)</i>	<i>(C385A or A385A)</i> <i>(n=85)</i>
BMI	35.8±5.2	35.1±5.8
Weight (kg)	90.6±17.6	89.4±15.8
Fat free mass (kg)	45.5±6.9	44.7±7.3
Fat mass (kg)	44.1±14.1	44.1±13.8
WC (cm)	106.6±15.8	106.1±12.5
Waist to hip ratio	0.88±0.1	0.89±0.09
Systolic BP (mmHg)	128.3±17.3	128.1±14.8
Diastolic BP (mmHg)	86.6±10.9	82.2±9.3
RMR(kcal/day)	2075±671	1969±814

RMR: resting metabolic rate. WC: Waist circumference. No statistical differences between groups.

Table II <i>Classical cardiovascular risk factors</i>		
<i>Characteristics</i>	<i>C385C</i> <i>(n=194)</i>	<i>(C385A or A385A)</i> <i>(n=85)</i>
Glucose (mg/dl)	100.4±19.9	94.8±11.5*
Total ch. (mg/dl)	203.1±39.6	210.6±46.4
LDL-ch. (mg/dl)	121.5±36.6	133.5±46.4
HDL-ch. (mg/dl)	57.9±22.9	56.4±12.1
TG (mg/dl)	118.9±59.9	107.4±51.3*
Insulin (mUI/L)	14.8±7.8	14.6±10.1
HOMA	3.74±2.2	3.39±2.7*
CRP (mg/dl)	6.8±10.5	5.7±4.6
Lipoprotein-a (mg/dl)	27.3±31.6	37.6±50.5

Ch: Cholesterol. TG: Triglycerides CRP: c reactive protein. HOMA: Homeostasis model assessment. (*) p<0.05, between groups.

Table III <i>Dietary intake</i>		
<i>Characteristics</i>	<i>C385C</i> <i>(n=194)</i>	<i>(C385A or A385A)</i> <i>(n=85)</i>
Energy (kcal/day)	1746.7±537	1719.9±568
CH (g/day)	175.9±65.1	179.8±66.2
Fat (g/day)	75.2±31.9	72.2±28.2
S-fat (g/day)	21.8±14	21.3±13.5
M-fat(g/day)	35.9±14.3	34.1±16.5
P-fat (g/day)	7.6±4.2	7.4±3.8
Protein (g/day)	85.3±25.3	84.9±24.5
Exercise (hs./week)	1.45±3.4	1.32±2.6
Dietary fiber	14.3±6.2	14.4±6.1

CH: Carbohydrate. S-fat: saturated fat. M-fat: monounsaturated fat. P-fat: polyunsaturated fat. No statistical differences.

Table IV <i>Circulating adipocytokines</i>		
<i>Characteristics</i>	<i>C385C</i> <i>(n=194)</i>	<i>(C385A or A385A)</i> <i>(n=85)</i>
IL 6 (pg/ml)	3.3±1.4	1.4±2.1*
TNF-α (pg/ml)	6.5±4.4	6.3±3.3
Adiponectin (ng/ml)	45.1±65.8	50.9±76.8
Resistin (ng/ml)	3.8±1.9	3.7±1.6
Leptin (ng/ml)	109.1±96.9	90.4±73.8

IL-6: interleukin 6.(*) p<0.05, between groups.

Table III shows nutritional intake with 3 days written food records. No statistical differences were detected in caloric, carbohydrate, fat, and protein intakes. Aerobic exercise per week was similar in both groups.

Table IV shows levels of adipocytokines. IL-6 levels were higher in wild type group than mutant type group. No differences were detected between both groups in other serum adipocytokine levels.

Discussion

Since genetic influences are thought to play a greater role in obesity, identification of obesity genes may be more easily detected in the former. A common C358A single nucleotide polymorphism (SNP) of the FAAH results in a missense mutation producing a FAAH with defective expression²³. Studies of the C358A variant and obesity from various authors have yielded conflicting results⁸⁻¹¹.

In our study, the percentage of AA genotype (3.2%) was similar than others, for example; 3.7%⁹, 2.3%²⁵ and 1%¹⁰. The percentage of AC genotype (27.2%) was similar than other studies; 28.1%⁹, 24.1%²⁵ and 36.5%¹⁰, too.

In our design, we investigated the effect of FAAH genetic variation on weight, and also on metabolic parameters. The novel finding of this study is the association of the C385C FAAH genotypes with higher levels of IL6, glucose, HOMA and triglycerides than C385A and A385A FAAH genotypes than wild type group, without differences in anthropometric parameters related with obesity.

An association between this polymorphism and metabolic profile has been described. Interestingly, Aberle et al²⁴ have shown that carriers of the A allele had a significantly greater decrease in the total cholesterol and triglycerides as compared to wild type when following a low fat diet.

The lack of association between this polymorphism and anthropometric parameters has been described by other authors. The results of our study agree with those of Jensen et al¹¹ or Papazoglou et al²⁵ and contrast with those of Sipe et al⁹. It is noteworthy that when BMI was evaluated as a continuous variable in

subjects, the median BMI was significantly higher in subjects with the A385A genotype compared to the median BMI of the other subjects⁹. The effects of the FAAH A385A could result in the upregulation of natural reward behaviours such as consumption of sweets and palatable food associated with overweight and obesity. Under normal circumstances, brain endocannabinoid signalling may exert tonic control on the levels of certain neurotransmitters. The mesolimbic addition and reward/craving circuit including the medial forebrain bundle projections to the nucleus accumbens shows a high correlation of FAAH enzyme expression and CB1 receptor density²⁶. However, the inconsistencies between association studies may reflect the complex interactions between multiple population-specific genetic and environmental factors. Perhaps, these different results could be explained by inclusion criteria of subjects in previous studies of the literature. These previous studies would require composition analysis of the diet to determine whether dietary components could be responsible for the lipid profile modifications. In our study dietary intake did not show statistical differences between groups, in this way our data have been controlled by dietary intake and previous discrepancies could be explained by this uncontrolled factor (dietary intake).

Accumulating evidence indicates that the endogenous cannabinoid system is an essential homeostatic regulator of energy balance and weight via central appetite-stimulating mechanisms as well as peripheral lipogenesis²⁷. The anatomical convergence of CB1 receptors and FAAH enzyme activity capable of regulating endocannabinoid tone supports the notion that FAAH is positioned for regulation of endocannabinoid levels that could influence craving and reward behaviors through the relevant neuronal circuitry. Patients with this polymorphism have half the FAAH enzymatic activity and protein expression when compared with wild-type subjects²³. This provides a link between the consequences of this polymorphism and the present epidemiological study indicating that the FAAH A385A polymorphism may play a role in decrease or increase metabolic risk associated to obesity.

In our study, the elevation of inflammation markers (IL-6) in patients with wild type genotype could be related with an altered postprandial response of fatty acids absorption (no measured in our design). Elevated free fatty acids increases the accumulation of triglycerides in the adipocyte, related with imbalance of lipoprotein lipase activity and overproduction of adipokines such as IL-6. The lack of association of this proinflammatory state with fat mass or BMI could indicate the existence of complex unmeasured gene-gene or gene-environment interactions that may enhance metabolic abnormalities in obese patients.

In conclusion, the novel finding of this study is the association of the mutant type group A385C and A385A of FAAH with a better cardiovascular profile (triglyceride, glucose, interleukine 6 and HOMA lev-

els) than wild type group. Further studies are needed to elucidate this complex relationship in an independent way of body mass index.

References

1. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO 97. *Med clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
2. Matsuzawa Y. Adipocytokines: Emerging therapeutic targets. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 58-62.
3. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315-348.
4. Brown SM, Wager- Miller J, Mackie K. Cloning and molecular characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1576: 255-264.
5. Frider E. Endocannabinoids in the central nervous system an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids* 2002; 66: 221-233.
6. Deutsch DG, Ueda N, Yamamoto S. The fatty acid amide hydrolase (FAAH) 1. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 201-210.
7. Lichtman AH, Hawkins EG, Griffin G, Cravatt BF. Pharmacological activity of fatty acid amides is regulated, but not mediated, by fatty acid amide hydrolase in vivo. *Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 73-79.
8. Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, Beutler E, Cravatt BF. A Missense mutation in human fatty acid amide hydroxylase associated with problem drug abuse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8394-8399.
9. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J of Obes* 2005; 29: 755-759.
10. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Filippo C, Canestrelli B, Maj M. The CDNA 385 C to A missense polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is associated with overweight/obesity but not with binge eating disorder in overweight/obese women. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 546-550.
11. Jensen D, Andreassen C, Andersen M, Hansen L, Eiberg H, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Hansen T, Pedersen O. The functional pro129Thr variant of the FAAH gene is not associated with various fat accumulation phenotypes in a population-based cohort of 5801 whites. *J Mol med* 2007; 85: 445-449.
12. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system; a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr* 2003; 90: 729-734.
13. Duarte MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of an insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1161-1167.
14. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-414.
15. 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: 571-576.
16. 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: 1511-1525.
17. Suominen P. Evaluation of an enzyme immunoassay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 219-221.
18. 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: 110-114.

19. Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, Mc Coy JP. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufactures. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 61: 35-39.
20. Feurer ID, Mullen JL. Bedside measurement of resting energy expenditure and respiratory quotient via indirect calorimetry. *Nutr Clin Pract* 1986; 1: 43-49.
21. Pichard C, Slosman D, Hirschel B, Kyle U. Bioimpedance analysis: an improved method for nutritional follow up. *Clin Res* 1993; 41: 53.
22. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: University of Granada, 2003.
23. Chiang KP, Gerber AL, Sipe JC, Cravatt BF. Reduced cellular expresion and activity of the P129T mutant fatty acid amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2113-2119.
24. Aberle J, Fedderwitz I, Klages N, George E, Beil FU. Genetic variation in two proteins of the endocannabinoid system and their influence on body mass index and metabolism under low fat diet. *Horm Metab Res* 2007; 39: 395-397.
25. Papazoglou D, Panagopoulos I, Papanas N, Gioka T, Papadopoulos T, Papathanasiou P, Kaitozis O et al. The FAAH Pro129Thr polymorphism is not asociated with severe obesity in Greek Subjects. *Horm Metab Res* 2008; 40: 907-910.
26. Egertova M, Cravatt BF, Elphick MR. Comparative analysis of FAAH and CB1 canabinoid receptor expression in the mouse brain:evidence of a widespread role for fatty acid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signalling. *Neuroscience* 2003; 119: 481-496.
27. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennatu V, Stalla GK, Pasqualli R, Paggotto U. endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disor* 2003; 27: 289-301.

Original

Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología del hígado tras resecciones intestinales parciales

M^a I. Correa Antúñez¹, J. M. Morán Penco⁴, J. L. Amaya Lozano¹, A. Leal Macho¹, E. Maciá Botejara², J. Saenz Santamaría³

¹Servicio de Cirugía General. ²Servicio de Medicina Interna del Hospital Perpetuo Socorro. ³Servicio de Anatomía Patológica. "Complejo Hospitalario Universitario" de Badajoz. ⁴Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica. Cirugía Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz. España.

Resumen

Introducción y objetivos: Teóricamente, las resecciones intestinales parciales podrían afectar al hígado a través de la absorción de nutrientes y de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, por las posibles alteraciones sobre el complejo hormonal duodeno-bilo-hepato-pancreático y por los efectos secundarios de la translocación bacteriana intestinal. Estos mecanismos fisiopatológicos pueden sumarse modificando la composición y la histomorfología hepática, específicamente la composición de la grasa hepática. El objetivo de este trabajo experimental es conocer mas profunda y concretamente las alteraciones secundarias a las resecciones intestinales parciales.

M&M: Utilizamos 26 cobayos divididos en 3 grupos: Grupo A (n=10), con resección yeyunal; Grupo B (n=10) con resección ileal y Grupo control (GCtrl, n=6). Los animales fueron nutridos oralmente durante 21 días. Al final se obtuvieron muestras para analizar la bioquímica sérica y se homogeneizó el tejido hepático para estudio de la grasa hepática (grasa total, proporciones de lípidos neutros y polares y proporciones de fosfolípidos y de ácidos grasos). Se tomaron muestras para estudio histomorfológico.

Resultados: Los animales con resección yeyunal e ileal presentaron disminución del colesterol sérico, del peso de la gota grasa/g tejido y del cociente w6/w3 y del C18-2/C18-3, sin alteraciones en la distribución de fosfolípidos. Se halló macrosteatosis y disminución de la densidad mitocondrial en los animales del G-B.

Conclusiones: las resecciones intestinales parciales, especialmente las ileales sí parecen influir a corto plazo en la composición de la grasa estructural del hígado. Estos cambios en los lípidos estructurales y en la histomorfología pudieran ser compensados a medio plazo. Estos hallazgos pueden ayudarnos a entender mejor la relación hepato-intestinal

(Nutr Hosp. 2010;25:999-1005)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4783

Palabras clave: Resección intestinal; hepatoesteatosis. Relación hepato-intestinal.

Correspondencia: José M. Morán Penco
Cátedra de Cirugía. Facultad de Medicina
Avda. Elvas, s/n.
06071 Badajoz, España
E-mail: jmmoran@unex.es

Recibido: 20-IV-2010.
1ª Revisión: 30-V-2010.
Aceptado: 30-VI-2010.

CHANGES IN THE FAT COMPOSITION AND HISTOMORPHOLOGY OF THE LIVER AFTER PARTIAL INTESTINAL RESECTIONS

Abstract

Background & Aims: The partial resection of the intestine could affect the liver through alteration in nutrient absorption, loss of the bile acids via the enterohepatic circulation, alterations in the hepato-duodeno-bilio-pancreatic hormonal complex as well as a bacterial translocation. All these factors could sum up and induce changes in the tissue composition and in hepatic histomorphology. The aim of this experimental study is to acquire a profound knowledge of these hepatic alterations after the partial intestinal resection.

M&M: 26 Dunkin Hartley guinea pigs were used: Group A with only jejunum resection, Group B with only ileum resection, and Group CtrlG, the control group. They were monitored for 21 days. At the end, blood samples were taken for serum biochemical analysis. Samples of hepatic tissue were taken for histomorphological optical study. All the rest liver was homogenize and the fat liver composition was analysed (total fat, lipid fractions, phospholipids fractions and fatty acids of the liver).

Results: There was a significant decrease in serum cholesterol in both GA & GB. There was also a decrease of the total fat/g liver tissue, without changes in the phospholipids fraction and decreases in the C18-2/C18-3 and w6/w3 ratios. There was a minimal macrosteatosis and reduction of the number of mitochondries in GB.

Conclusions: the partial intestinal resection, specially ileum resections, looks like influence the structural fat liver composition. However, these changes could be compensated for by the liver and oral nutrition. These findings help us to improve the liver-intestinal relationships.

(Nutr Hosp. 2010;25:999-1005)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4783

Key words: Intestinal resections. Liver steatosis. Liver-intestinal relationships.

Abreviaturas

RIP: Resección Intestinal Parcial.
RI: Resección Intestinal
SIUC: Síndrome de Intestino Ultracorto
NA: Nutrición Artificial
NP: Nutrición Parenteral
AB: Ácidos Biliares
CCF: Cromatografía en Capa Fina
CG: Cromatografía de Gases
AG: Ácidos Grasos
LP: Lípidos Polares
LN: Lípidos Neutros
FC: Fosfatidilcolina
FS: Fosfatidilserina
FI: Fosfatidilinositol
FE: Fosfatidiletanolamina

Introducción y objetivos

Las resecciones intestinales son los procedimientos más frecuentes en cirugía digestiva siendo las resecciones parciales de intestino delgado (RIP; yeyunales, ileales o mixtas) las que pueden tener más repercusiones nutricionales. Sigue prestándose mucha atención a los casos de Síndrome de Intestino Ultracorto (SIUC) existiendo mucha bibliografía al respecto (150 artículos en Pub Med en el 2008), y se sigue estudiando la hepatopatía asociada a la Nutrición Artificial (NA) en estos enfermos con SIUC¹, pero poco se sabe sobre los posibles mecanismos de producción del daño hepático debido a las resecciones intestinales amplias o parciales. Creemos que sería interesante conocer mejor los mecanismos íntimos de estos daños, especialmente en los pacientes con hepatopatía previa y/o en aquellos pacientes que tuvieran que ser sometidos a NP por períodos cortos o a medio plazo.

Sabemos que el hígado no es un órgano aislado sino que está íntimamente relacionado con el intestino, a través de la circulación enterohepática de nutrientes y de Ácidos Biliares (AB), del complejo hormonal enterohepático con las hormonas dudodeno-pancreático-biliares (CCK, secretina, gastrina, VIP, GIP...) y del cociente portal de Insulina/Glucagón – I/G⁻². En los pacientes con RIP o con SIUC, a estos mecanismos de relación hepatointestinal alterados se podrían sumar los fenómenos derivados de la translocación bacteriana, tan frecuentes en estas circunstancias³⁻⁵.

Pues bien a través de los déficit de absorción de nutrientes, como por la alteración de la circulación enterohepática de los AB o por las alteraciones hormonales bilio-pancreático hepato-digestivas y del cociente I/G o por la translocación bacteriana, consideramos que una gran parte de los cambios hepáticos secundarios a las RIP o al SIUC se podrían expresar como cambios en la composición de la grasa hepática (esteatosis simple o de la grasa estructural) así como en la

histomorfología del tejido hepático. Y estos son los objetivos del presente trabajo.

Material y métodos

El modelo experimental utilizado fue con cobayos Dunkin Hartley, con 563 ± 22 g de peso y criados en nuestro animalario de la Universidad de Extremadura. Fueron mantenidos en jaulas individuales homologadas para estudios metabólicos, de acuerdo a la legislación europea, con ciclos de luz/oscuridad de 12h, 14 renovaciones de aire/h y a 21°C de temperatura ambiental. Cada animal fue asignado a cada uno de los tres grupos experimentales de forma randomizada^{6,7}:

- Grupo A (n = 10): sometidos a resección yeyunal (que supone las dos primeras quintas partes del intestino delgado).
- Grupo B (n = 10): con resección ileal, conservando la válvula ileo-cecal (supone la resección de las dos terceras partes distales del intestino delgado).
- Grupo control -GCTr- (n = 6): sometidos a una anestesia y laparotomía simulada, sin resección intestinal.

Tras 6 horas de ayuno, los animales fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de Ketamina (100 mg/kg), Diazepan (20 mg/kg) y Atropina (0,2 mg/kg). También se infiltró la herida con anestesia local. La distinción entre yeyuno e íleon se hizo mediante el método de las arcadas vasculares (simples para el los vasos yeyunales) y múltiples para el íleon. Todos los animales fueron mantenidos las primeras 24 h con infusión subcutánea de solución glucosalina y acceso libre al agua, seguidas de una mezcla de solución oral con glucosa, aminoácidos y emulsión grasa durante 48h y, finalmente, de una alimentación oral con pienso específico intensivo para cobayo ("Panlab GP intensive"), con la siguiente composición: 88% de materia seca; 4% de grasa, 9% de fibra —celulosa—, 50% de nitrógeno libre, 7% de ceniza, 3,4 kcal/kg, 4.000 mg/kg de Vit. C, minerales, otras vitaminas y oligoelementos, de acuerdo con las especificaciones internacionales para cobayo⁷. Los animales se mantuvieron vigilados durante 21 días, recogiendo los datos de ingesta y el peso de las heces.

Al final del estudio los animales fueron nuevamente anestesiados y re-laparotomizados, extrayéndose 10ml de sangre de la vena cava, prefundiéndose el hígado con solución de Ringer hasta la exanguinación. Luego, se extrajo el hígado en su totalidad y se pesó. Dos porciones del lóbulo derecho fueron fijadas en formaldehído 4%. El resto del hígado fue homogeneizado y mantenido y mantenido a -70°C, hasta su procesamiento final.

Las variables estudiadas fueron: Morbimortalidad, evolución del peso, bioquímica sérica (glucemia, cre-

atinina, urea, proteínas totales y albúmina, triglicéridos, colesterol total, iones, bilirrubina total y directa, LDH, FA, GOT, GPT y GGT. Todo mediante un sistema enzimático con un autoanalizador Hitachi 3450, Japón⁸.

El estudio de la composición lipídica del tejido hepático homogeneizado y tras su descongelación, se hizo con los siguientes métodos: Para la valoración del peso de la gota grasa/g de tejido, usamos el método de Folch (Cloroformo/metanol 2/1), secado bajo flujo de N y pesaje con balanza de precisión⁹. Para la determinación de los lípidos polares (LP) y neutros (LN) y su relación, usamos la cromatografía en capa fina (CCF). El desarrollo se hizo con una fase móvil de éter dietílico y agua. Así, los lípidos polares quedan en el punto de partida o base de la placa y los neutros arriba¹⁰. El estudio de las fracciones lipídicas de los LP (fosfolípidos), también se hizo mediante CCF, con una fase móvil de Cloroformo/Metanol/H₂O/Ac. Acético glacial en proporciones de 60/30/6/1. Identificamos la Fosfatidilcolina (FC), Fosfatidilserina (FS), Fosfatidilinositol (FI) y Fosfatidiletanolamina (FE). La cuantificación de los resultados obtenidos mediante la CCF (fracciones e LP y LN así como la FC, FS, FI y FE) se hizo con ayuda de un Apple Mcintosh, tras escanear las placas con un escáner Hewlett Packard, utilizando un programa Adobe Photoshop (Adobe System Inc, USA) y midiendo las manchas con el programa NIH-Image 1.61 del Nacional Institute of Health.

El análisis de los Ácidos Grasos (AG) del hígado se hizo mediante CG, bajo las siguientes condiciones: uso de un estándar interno de C17. Tras la metilación de la muestra de hígado mediante el método de Lepage¹¹, los ésteres metílicos fueron inyectados en un equipo Hewlett Packard 3396 con autoinyector y equipado con columnas capilares de Dietilenglicol (3% de chromosorb-SP y 2% SP2300). El programa de gradiente del detector de ionización estuvo entre 150 hasta 220°C. Se determinaron los ésteres metílicos de los AG entre el C16 hasta C22-6w3 y todos los intermedios, comparando sus áreas con la del C17.

Se realizó un estudio estadístico inferencial utilizando la técnica del análisis de datos apareados, mediante un test de Mann-Whitney, comparando los datos finales respecto a los iniciales del peso en los

grupos experimentales A y B. Para el resto de los parámetros, se compararon el grupo Control (GCtrl) frente a los grupos A y B y estos entre sí, con ayuda de un test no-paramétrico de una sola vía –ANOVA–, mediante un programa estadístico Instat-1.2¹². Se aceptó como diferencia significativa, una “p” menor de 0,01.

Finalmente, hicimos el estudio histomorfológico del hígado con microscopía óptica (OM) utilizando la tinción de Hematoxilina-eosina, Tricrómico de Masson y tinción específica para mitocondrias.

Resultados

Previos al inicio de la experimentación final, utilizamos hasta 11 animales para conseguir un modelo animal idóneo (de anestesia y de técnica quirúrgica-laparotomía y RIP-). Aún así, obtuvimos una mortalidad experimental final de 1/7 animales para el GCtrl, y de 2/22 para el total de los otros dos grupos, A y B (con un total del 9%). Las muertes se debieron a la anestesia en 1 caso y a la dehiscencia de sutura en los otros dos animales. De un total de 29 animales se estudiaron finalmente 26.

Los animales de los dos grupos experimentales, A y B, perdieron peso en los 8-10 primeros días (8% y 11% respectivamente), recuperando la media de la curva de peso hacia los 16 días de postoperatorio, a pesar de la pérdida del peso correspondiente al intestino resecado. Tras 21 días, las medias de incremento del peso en cada grupo de animales (Δ = peso final menos peso inicial) fueron: GA: +12 $\pm$ 5,9 g; GB: +11 $\pm$ 5,2g; y GCtrl: +9 $\pm$ 1,3 g (tabla I).

Excepto en los tres primeros días, no hubo diferencias significativas en la ingesta oral de alimentos entre los animales de los distintos grupos, siendo de 27 $\pm$ 6 g/animal para el GA, de 31 $\pm$ 5 g para el GB, y de 25 $\pm$ 7 g para el GCtrl (tabla I). A partir de la primera semana, no hubo diferencias en el aspecto ni en el número de defecaciones entre los grupos, siendo el número habitual de 12-15 heces por día y animal. No se observaron diarreas, esteatorreas u otros tipos de anomalías en la excreta.

Respecto de los resultados analíticos en sangre, no hubo alteraciones en los parámetros del hemograma general. En la bioquímica sérica destacamos una re-

Tabla I
Resultados de la bioquímica sérica: Se aprecia una disminución significativa en el colesterol sérico en los animales con resecciones intestinales

	<i>Colesterol</i>	<i>Glucosa</i>	<i>Proteínas</i>	<i>Albumina</i>	<i>Triglicéridos</i>
G A	36,9 $\pm$ 9,29*	210,50 $\pm$ 38	4,20 $\pm$ 0,65	2,22 $\pm$ 0,50	70,3 $\pm$ 23,03
G B	23,11 $\pm$ 6,69**	150,77 $\pm$ 58	3,83 $\pm$ 0,17	2,28 $\pm$ 0,24	57,77 $\pm$ 22,32
GCtrl	61,33 $\pm$ 14,59	167,83 $\pm$ 39	4,31 $\pm$ 0,36	2,27 $\pm$ 0,27	59,66 $\pm$ 18,21

GA = resección yeyunal. GB = Resección ileal, respecto del GCtrl.
(* = p < 0,05. ** = p < 0,01).

Tabla II
Distribución de los Ácidos Grasos del tejido hepático en los tres grupos experimentales

Ácidos grasos	GA	GB	GCTR
C16	14,5 ± 10,7	15,1 ± 1,3	16,7 ± 1
C18	33 ± 0,8	29,5 ± 2,4	28,2 ± 2
C18-1	11 ± 1,5	10,6 ± 1,8	10,2 ± 0,6
C18-2 ω6	30,3 ± 2,5	33 ± 1,3	33,7 ± 1,3
C18-3 ω3	2,8 ± 0,8	3,5 ± 1,4	2 ± 0,6
C20-4 ω6	8,3 ± 0,6	8,8 ± 0,9	9,3 ± 0,2
C18-2/C18-3	11 ± 0,5*	10,4 ± 0,5*	17,2 ± 6
C18-2ω6/C20-4ω6	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,4	3,6 ± 0,2
ω6/ω3 TOTAL	13,9 ± 1,2**	11,85 ± 0,9**	22 ± 1,6

GA = resección yeyunal. GB = Resección ileal.
(*P < 0,05. **P < 0,01).

ducción estadísticamente significativa en el colesterol total en los grupos con RIP, GA y GB. En otras variables, como glucemia, proteínas totales y albúmina, triglicéridos y transaminasas, no hubo diferencias respecto del GCTR (tabla I).

En el estudio de la composición de la grasa hepática destacamos los siguientes resultados:

- Hubo una reducción en el peso de la gota grasa/g de tejido en los grupos experimentales A y B, respecto del GCTR, siendo aún mayor y estadísticamente significativa en los animales del GA ($p < 0.01$) (fig. 1).
- Aunque hay esta reducción en el total de grasa/g de tejido, no hubo cambios significativos en la relación o cociente LP/LN en ninguno de los grupos experimentales. Lo que parece indicar que este descenso cuantitativo no se acompaña de un cambio cualitativo.
- Respecto de los resultados obtenidos en el estudio de los LP, tampoco parece haber modificaciones pues, aunque hay un leve incremento en la

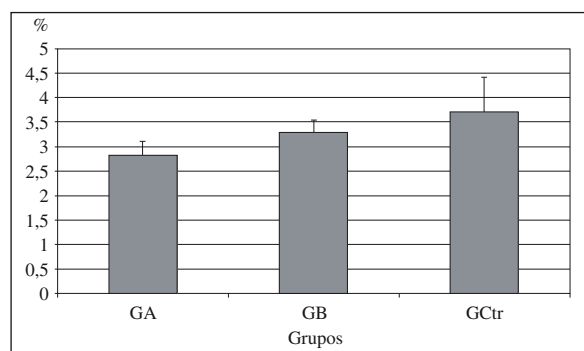


Figura 1.—Peso de la gota grasa/g de tejido hepático, en los tres grupos experimentales. Hay una disminución significativa en este cociente en el GA, con resección yeyunal. *= $p < 0.01$.

tasa de FE en los dos grupos experimentales, esta reducción se ve compensada por un leve incremento en el FI (fig. 2).

- Finalmente, en el estudio de los AG hepáticos, encontramos una reducción significativa del cociente C18-2/C18-3, así como en la relación ω6/ω3 en los GA y GB (tabla II), siempre respecto del GCTR, sin que se acompañe de otras alteraciones significativas en los AG

En los hallazgos histomorfológicos, solo es posible observar una moderada macroesteatosis (de gota grande intracitoplásmica), fundamentalmente alrededor de la vena central, en los dos grupos con RIP, algo mayor en los del GB (fig. 3) y también una moderada reducción del número de mitocondrias pero solo en los animales del GB, con resección ileal (fig. 4).

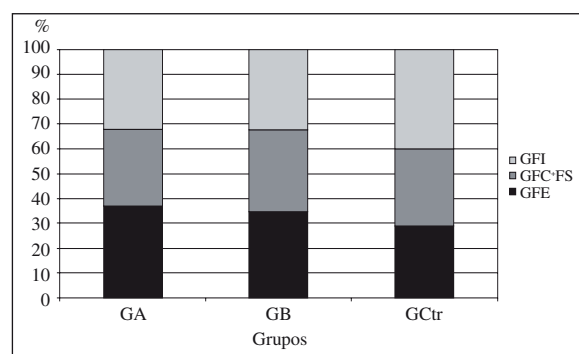


Figura 2.—Distribución de fosfolípidos en la fracción de lípidos polares. No se observan diferencias o cambios significativos en estas proporciones de fosfolípidos en ninguno de los grupos con RIP. Los leves incrementos en la fosfatidiletanolamina (FE) son compensados por disminuciones de fosfatidilinositol (FI). FC=Fosfatidilcolina. FS= Fosfatidilserina.

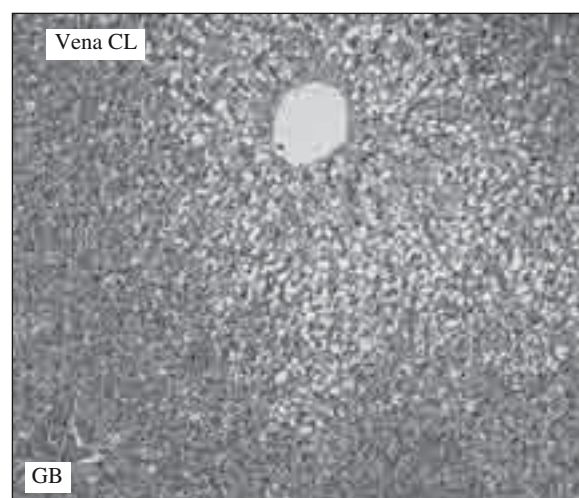


Figura 3.—Moderada macroesteatosis alrededor de la vena centrolobulillar.

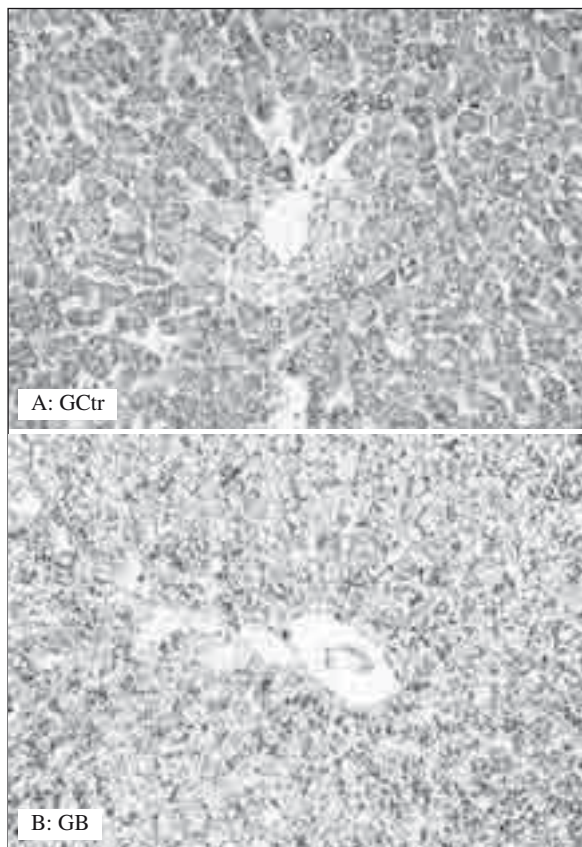


Figura 4.—Moderada reducción de la densidad de mitocondrias en los animales del GB, con resección ileal. Compárese la densidad de mitocondrias con la del GCTr.

Discusión

Como ya expusimos en la introducción, las relaciones entre el intestino y el hígado son numerosas y a través de diversos procesos (como los absortivos, a través de la circulación entero-hepática, hormonales y bacterianos etc.). Conocemos muchas alteraciones hepáticas relacionadas con el síndrome de intestino corto y ultracorto y con la nutrición parenteral, pero conocemos poco sobre los mecanismos íntimos de estas relaciones hepático-intestinales y, especialmente de los mecanismos de influencia hepática de las resecciones intestinales. Por ello, nuestro objetivo fundamental al plantearnos este estudio fue, sobre todo, investigar y estudiar estos cambios, y no las consecuencias nutricionales de las resecciones intestinales. También por eso, diseñamos el estudio separando lo más nítidamente posible las resecciones yeyunales de las ileales y para conocer los cambios hepáticos. En otro estudio paralelo también estamos investigando los cambios secundarios en el metabolismo hepato-biliar.

Respecto del animal de experimentación, elegimos el cobayo por tener una anatomía e histomorfología con diversas similitudes con ser humano, incluso en el metabolismo hepático, como el de los AB^{13,14}. Se trata

de un animal muy parecido al cerdo, pero más barato y manejable, siendo igualmente reproducibles los experimentos. El modelo elegido fue esencialmente el de datos apareados, pero al existir varios factores intervinientes, como la anestesia, la laparotomía y los cuidados postoperatorios, nos obligaba a incluir un grupo experimental comparativo, por lo que el modelo es mixto, pero mas fiable y completo.

A priori, nos resultaba muy difícil determinar el tiempo de experimentación postoperatorio pues ni con la bibliografía existente y a pesar de nuestra experiencia teníamos asegurado el acierto en este aspecto. En estos estudios, los hallazgos dependen del tiempo experimental elegido y nos pareció que, una vez recuperado el peso corporal, el estado general y la fase catabólica postoperatoria del animal, que lo habíamos observado alrededor de tres semanas en los estudios previos, este período podía ser un buen momento para finalizar el experimento, sin arriesgarnos a que los mecanismos de compensación del hígado y del animal nos privaran de encontrar cambios de interés.

Desde luego, la absorción de nutrientes depende en parte del tramo intestinal resecado, influyendo más la resección yeyunal sobre la absorción del conjunto de los nutrientes pero de forma más específica la resección ileal sobre la absorción de las grasas poliinsaturadas, debido a las alteraciones que podrían darse en la circulación entero-hepática de los AB. Sin embargo, hay otros detalles importantes y que no parecen tenerse a veces en cuenta, como es la influencia de la resección del mesenterio que, a través de sus linfáticos influye en la absorción de los quilomicrones¹⁵, o como son las consecuencias que las translocación bacteriana puede producir en el hígado y en su composición estructural o en su histomorfología, sobre todo por los cambios secundarios a la elevación del TNF. Por eso, tratamos de ser lo más precisos posibles en las resecciones intestinales, y hacerlo por tramos fijos, pero sabiendo que los resultados pueden depender no solo del tramo intestinal resecado sino también de otros detalles asociados a las resecciones intestinales, pero no de otros factores externos.

En cuanto a los resultados analíticos séricos, queremos destacar que en los animales con RIP solo se produce una reducción del colesterol sérico, pero no de otros parámetros como las proteínas totales, la albúmina etc. que, tras tres semanas, podrían indicar una cierta desnutrición o alteraciones metabólicas. Pensamos que nuestros animales están bien cuidados y nutridos y que los cambios hallados en el hígado no deberían atribuirse a este tipo de origen nutricional o metabólico. Por otra parte, el descenso de colesterol total es bastante significativa y mayor en el GB, con resección ileal, por lo que probablemente sea debida a la resección intestinal y mas probablemente o con mayor intensidad cuando la RIP es del íleon. Seguramente por el déficit en la absorción de los AB, debiendo el hígado utilizar más colesterol para la síntesis hepática de los mismos. En teoría, en el caso de una significati-

va destrucción celular hepatocitaria, también se produciría un déficit de colesterol sérico pero, teniendo en cuenta los hallazgos histomorfológicos y funcionales en nuestros animales, debemos descartar esto como causa de una hipocolesterolemia sérica.

Respecto de los hallazgos en la composición grasa del hígado, pensamos que estos son mucho más cuantitativos que cualitativos, pues aunque se reduce moderadamente la cantidad de grasa por g de tejido, las proporciones entre los lípidos polares/neutros y las proporciones de los principales fosfolípidos analizados se mantienen constantes y similares a los del GCtrl. Es decir, no parece que haya unos cambios de la composición grasa que puedan deberse a graves trastornos absorptivos no compensados o ser secundaria a un daño hepatocitario grave, de tipo tóxico o por daño grave en la membrana celular. Sin embargo, disminuyen los cocientes $18\text{-}2/18\text{-}3$ y $\omega 6/\omega 3$ en los dos grupos con RIP. Teóricamente, y con respecto a la relación entre una RIP y el hígado, esto pudiera deberse a una reducción en la absorción de nutrientes –máxime de proteínas y carbohidratos– en los animales del GA, con resección yeyunal, causando una mayor movilización y/o consumo de grasa hepática con fines energéticos y reduciendo su cantidad total, tal y como ocurre en los animales de este GA, aunque esto sigue siendo muy discutible^{16,17}. Ello también podría ser debido a una deficiente absorción intestinal de los TG de cadena larga, pero como esto sucede tanto en los animales del GA, con resección yeyunal, como en los del GB, con resección ileal, no nos atrevemos a pensar que se deba a trastornos específicos de la absorción de grasas. Quizá deberíamos interpretarlo más como consecuencia de otros déficit en la absorción general de nutrientes y en el consumo corporal de los mismos, teniendo en cuenta la situación metabólica a la que han sido sometidos los animales, de cicatrización y de compensación de déficit titulares. Sin embargo, es cierto que estos cambios en las proporciones de los AG podrían influir en la síntesis y saturación concreta de los diferentes fosfolípidos y, concretamente, en los fosfolípidos de membrana, influyendo a su vez en la permeabilidad de la membrana celular y también en el estado de hidrófilo o liposolubilidad intracelular. Un aspecto concreto que debemos relacionar sería el posible existente entre estos cambios en la composición grasa y los hallazgos histomorfológicos. De hecho, encontramos una leve esteatosis perivenular y un descenso moderado de la densidad mitocondrial en los animales del GB, con resección ileal (ver figs. 3 y 4), lo que nos permite suponer que pudieran tener relación ambos resultados, aunque sin poder establecer por ahora una relación de causa – efecto. Por ejemplo, una alteración significativa en la composición lipídica de la membrana celular o de las organelas intracitoplásmicas, sobre todo la mitocondrial, podría originar cambios significativos de la permeabilidad y un daño celular o de la organela^{18,19}. En el caso de la mitocondria, recordemos que el metabolismo de los AG poliinsaturados se rea-

liza en su interior, existiendo una relación directa entre la organela y su función y, por tanto, pudiendo verse afectada, tal y como pudiera haber acontecido en esta experimentación. De hecho, la disminución significativa de la densidad mitocondrial hepatocitaria se ha demostrado en otras situaciones experimentales, como es en el déficit de Taurina en el hígado de conejo, también posiblemente por alteración de la permeabilidad de membrana^{20,21}.

Agradecimientos

Agradecemos las aportaciones económicas que, para la realización de este trabajo, provino de diversos proyectos de financiación pública y privada:

- Entidad financiadora: JUNTA de EX. Convocatoria de Ayudas Concertadas I+D 97/98.
- Entidad financiadora: F.E.D.E.R. PERÍODO: 2000/2006.
- Entidad financiadora: F.E.D.E.R. PERÍODO: 2000/2006.

Referencias

1. Moran Penco JM, Salas Martínez J, Maciá Botejara E. What happens in the liver during artificial nutrition? 22nd Espen Congress, Educational Programme Book. Madrid, 2000; 117-120.
2. Eizaguirre I, Asensio AB, García-Urkia N, Alzadabal P, Bachiller P, García-Arenzana JM et al. Incidencia de la translocación bacteriana en cuatro 4 modelos diferentes de intestino corto experimental. *Cir Pediatr* 2003; 16: 20-25.
3. Lee DJ, Drongowski RA, Coran AG. Evaluation of probiotic treatment in a neonatal animal model. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 237-242.
4. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickerman M, Amer M et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 2000; 118:1280-1281.
5. García de Lorenzo y Mateos A, Acosta Escribano J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Supl. 2): 50-55.
6. Hau J, Van Hoosier G, Ritskes-Hoitinga M, Chwalibog A. Nutrient. Requirements, Experimental Design and Feeding Schedules in animal Experimental (chapter 12: página 281) En: Handbook of Laboratory Animal Science. Ed CRC Press. 2003.
7. Sancho Sánchez C. El animalario en Nutrición Aplicada (página 113-134). En: Técnicas y métodos de Investigación en Nutrición. Miján de la Torre A. Ed. Glosa. Barcelona, 2002.
8. Carpentier YA, Thonnart N. Parameters for evaluation of lipid metabolism. *JPEN* 1987; 11 (Supl. 5): 104S-108S.
9. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226: 497-505.
10. Espín-Jaime MT, Moran JM, Maciá E, Salas J, Botello F. Composición lipídica hepática tras NPT con LCT vs MCT/LCT como fuente de aporte. *Nutr Hosp* 1996; (Supl. 11): 36-39.
11. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 1986; 27: 114-120.
12. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods. Jhon Wiley & Sons, Inc. New York, 1973.

13. Belli DC, Fournier LA, Guertin F, Roy CC, Lepage G, Yousef I. The influence of taurine on the bile acid maximum secretory rate in the guinea pig. *Pediatr Res* 1988; 24: 34-37.
14. Guertin F, Roy CC, Lepage G, Perea A, Giguère R, Yousef I. Effect of Taurine on TPN-associated Cholestasis. *JPEN* 1991; 15: 247-251.
15. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2006; 130: S60-66.
16. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A.: Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Suppl. 2): 74-85.
17. Morán Penco JM, Maciá Botejara E, Salas Martínez J, Mahe-dero Ruiz G, Climent Mata V. Liver lipid composition and intravenous, intraperitoneal, and enteral administration of intralipid. *Nutrition* 1994; 10: 26-31.
18. Gura K M., Duggan ChP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrian BR et als.: Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118: e197-201.
19. Nussbbaum MS, Fisher JE.: Pathogenesis of hepatic steatosis during TPN. *Surg Annu* 1991; 23: 1-11.
20. Moran JM, Salas J, Botello F, Maciá E, Climent V. Taurine and cholestasis associated to TPN. Experimental study in rabbit model. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 786-792.
21. Cunliffe R, Bowling T. Artificial nutrition support in intestinal failure: Principles and Practice of Parenteral feeding. *Clin Colon and Rectal Surg* 2004; 17: 99-105.

Original

Comparison of methods to evaluate the quality of the Mediterranean diet in a large representative sample of young people in Southern Spain

M. Mariscal-Arcas¹, J. Velasco¹, C. Monteagudo¹, M. A. Caballero-Plasencia², M. L. Lorenzo-Tovar¹, F. Olea-Serrano¹

¹Dpt. Nutrition and Food Science. University of Granada, Spain. ²Concejalía de Salud. Excmo. Ayuntamiento de Granada, Spain.

Abstract

The objective of this study was to compare the usefulness of two methods to evaluate diet quality in young people in Southern Spain: a new Mediterranean Diet Pattern (MDP) and a modification of the Diet Quality Index-International (DQI-I) for the Mediterranean area. The study population was 3190 schoolchildren aged 8-15 yrs. The questionnaires used were first validated (Bland-Altman plot and Wilcoxon tests) in a randomized sample. The DQI gives a more detailed evaluation of food components, whereas the MDP gives global information on food groups but includes foods characteristically consumed in the Mediterranean region. Highly similar results were obtained using the MDP and the adapted DQI-I, which appear to be equally useful to evaluate diet quality in a Mediterranean population. The fact that we selected the same types of food for both indices may explain the similar overall evaluations. According to these results, both methods appear to be equally appropriate for evaluating diet quality in a Mediterranean population.

(Nutr Hosp. 2010;25:1006-1013)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4889

Key words: *Diet quality. Diet Quality Index-International (DQI-I). Mediterranean Diet Pattern adherence (MDP). Young people's diet. Southern Spain.*

COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN UNA MUESTRA REPRESENTATIVA DE JÓVENES DEL SUR DE ESPAÑA

Resumen

El objetivo de este estudio fue comparar la utilidad de dos métodos para evaluar la calidad de la dieta de jóvenes en el sur de España: un nuevo patrón de dieta mediterránea (MDP) y una modificación de la dieta del índice de calidad-Internacional (ICD-I) para el área Mediterránea. La población de estudio fue 3.190 escolares de entre 8-15 años. Los cuestionarios utilizados fueron validados primero (gráfico de Bland-Altman y las pruebas de Wilcoxon) en una muestra tomada al azar. El ICD-I ofrece una evaluación más detallada de los componentes de los alimentos, mientras que el MDP proporciona información global sobre los grupos de alimentos, que incluye alimentos típicamente consumidos en la región mediterránea. Se obtuvieron resultados similares utilizándole MDP y la adaptación del ICD-I, que parecen ser igualmente útiles para evaluar la calidad de una dieta en una población mediterránea. El hecho de que se seleccionaron los mismos tipos de alimentos para ambos índices podría explicar la similitud de las evaluaciones globales. De acuerdo con estos resultados, ambos métodos parecen ser igualmente apropiado para evaluar la calidad de la dieta en una población mediterránea.

(Nutr Hosp. 2010;25:1006-1013)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4889

Palabras clave: *Índice Internacional de Calidad de la Dieta (DQI-I). Adherencia al Patrón de Dieta Mediterránea. Dieta de jóvenes del Sur de España.*

Correspondencia: Fatima Olea-Serrano
Department of Nutrition and Food Science
University of Granada
Campus de Cartuja, s/n.
18071 Granada, Spain
E-mail: folea@ugr.es

Recibido: 3-VII-2010.
Aceptado: 15-IX-2010.

Introduction

The traditional Southern Spanish diet corresponds to the typical Mediterranean dietary pattern (MDP)¹⁻⁴. The MDP is characterized by: a high intake of vegetables, pulses, fruits and nuts, and cereals (largely unrefined in the past); a high intake of olive oil but a low intake of saturated lipids; a moderately high intake of fish (depending on the proximity to the sea); a low-to-moderate intake of dairy products (mostly cheese or yoghurt); a low intake of meat and poultry; and a regular but moderate intake of wine, generally during meals^{5,6}. The MDP has been associated with better health and a longer life⁷⁻⁹ and has been promoted as a model for healthy eating^{10,11}. However, there is wide epidemiological evidence of a rapid change in dietary patterns in Mediterranean countries, with a higher consumption of animal products and saturated fats (SFA) to the detriment of vegetable foodstuffs¹²⁻¹⁴. Departure from the MDP might be accompanied by loss of its protective effects on health, leading to a rise in diet-related diseases such as cardiovascular disease and cancer¹⁵.

In comparison with the prevalent dietary pattern at the beginning of the 20th century, there is a higher fat and saturated fat content and a lower consumption of fruit and vegetables¹⁶. Several indices have been developed to assess the diet quality of previously defined population groups. Since Kant et al.¹⁷ published the Dietary Diversity Score, based on the daily consumption of foods classified in five groups, there have been various proposals. Thus, Drewnosky et al.¹⁸ considered the consumption of up to 164 foods during a 15-day period. In the Healthy Eating Index (HEI)¹⁹, the first five components compare diet quality with the Food Guide Pyramid²⁰ and the second five components examine dietary moderation. Kim et al.²¹ developed the Diet Quality Index-International (DQI-I), a score based on information from food frequency questionnaires and a quantitative assessment of reference nutrients. A correction to this index was recently applied to evaluate adherence to the Mediterranean Diet^{22,23}. New versions of methods used to evaluate the diet quality of a given population were recently published, using indices based on the Mediterranean diet^{24,25} or the American pyramid model^{26,27}. However, no study has compared these approaches to establish whether one is more appropriate than the other²⁸⁻³¹. Diet quality indexes measure the overall diet quality based on food group consumption, the intake of nutrients related to chronic disease and the variety of the diet^{17,32-34}. The objective of this study was to compare the usefulness of two methods to evaluate diet quality (MDP adherence and DQI-I).

Subjects and Methods

A representative sample of young and adolescent schoolchildren in the city of Granada was recruited from schools in each of the eight administrative dis-

tricts of the city, including both public and private schools among the 35 randomly selected centers.

This population-based cross-sectional nutritional survey included 3190 schoolchildren (1557 males and 1597 females) aged 8-15 yrs old from Granada province (Southern Spain). They were recruited between 2005 and 2006. This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the ethics committee of University of Granada. Written informed consent was obtained from all subjects, parents or guardians.

Questionnaires

The questionnaire developed by Mariscal-Arcas^{35,36} was used, comprising four sections: sociodemographic; food frequency questionnaire (FFQ); nutrition-related life habits, including both qualitative and quantitative variables; and three 24-h diet recalls (24-hR). Participants were identified by a six-digit number to preserve their anonymity. Studies were performed between February 2005 and May 2006.

Sociodemographic data gathered included sex, age, school year, and educational centre. The FFQ has been widely used and validated and was adapted to include items consumed by this population group^{23,36,37}. It covered breakfast, mid-morning snack, lunch, afternoon snack, and evening meal. Data were gathered on the consumption or not of the item, the number of times it was consumed per day, week or month during the previous year, and the amount consumed each time in household measures (plates, glasses, spoons, etc.). The 24-hR was an open-format questionnaire that gathered information on the diet during the three days before the interview. Data were also gathered on the time of the intake, the amount of food consumed in household measures, its preparation, and the day of the week reported.

Questionnaires were administered at the school or in the young person's home by a trained dietician between Tuesday and Friday. Days after the weekend or after a public holiday were avoided to ensure that all 24-hRs reported on a normal school day. The NO-VARTIS-DIETSOURCE v.1.2 program was used to convert foods into nutrients³⁸.

Statistical analysis

SPSS-15 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. $P < 0.05$ was considered significant in all analyses.

Questionnaire validation

The questionnaires used were first validated in a randomized sample ($n=241$) that contained children

Table I
Questionnaire validation in randomized sample of 241 participants

Energy/nutrient	FFQ		24h recall		Wilcoxon test*	P	Bland-Altman	
	Median	Interquartile amplitude	Median	Interquartile amplitude			Mean 24h recall-FFQ	Limits of Agreement
Energy (MJ)	8.20	1.99	8.06	2.14	-0.177	0.860	-0.013	-0.262 to -0.237
Protein (g)	71.86	25.86	70.80	21.50	-0.204	0.838	0.638	-47.25 to 48.53
Fat (g)	88.46	25.73	85.60	33.35	-1.192	0.233	-2.852	-59.71 to 54.00
Carbohydrate (g)	215.51	74.55	224.40	76.05	-0.387	0.699	-0.414	-120.06 to 119.64

*Wilcoxon test for FFQ vs. 24-h recall.

(26.3%), male adolescents (37.5%), and female adolescents (36.6%) in the same proportions as in the whole series.

The Bland-Altman plot test³⁹ and the Wilcoxon test for paired samples^{40,41,42} were used for the validation. Table I lists the macronutrient and energy values obtained.

The FFQ and 24h-R yielded highly similar mean energy and macronutrient values for the diet of this population, with no significant differences between them according to the Wilcoxon non-parametric test and with 95% of differences showing less than two standard deviations on the Bland and Altman plot.

Construction of adapted DQI-I²⁵ (Range, 0-100)

The DQI-I was adapted to assess the Mediterranean diet, following the modification by Tur et al.²² and Mariscal-Arcas et al.²³ of the method developed by Kim²¹. Notably, whereas Kim²¹ recommended that fat intake should be $\leq 20\%$ of total energy, Mariscal-Arcas et al.²³ proposed a higher level ($\leq 30\%$) for the consumption of fats in the Mediterranean region. The modified version of the index also includes Spanish recommended daily intakes (RDI)⁴³ and changes the criterion for classifying empty-calorie foods. The adapted DQI-I focuses on four aspects of diet: variety, adequacy, moderation, and overall balance. The score for each category is the sum of the scores for each diet component in that category. The total DQI-I score (range, 0-100 points) is the sum of the scores for the four categories.

Variety: Variety was evaluated both as overall variety and as variety of protein sources. The maximum overall variety score was achieved by intake of at least one serving per day from each of the five food groups (meat/poultry/fish/egg, dairy/pulses, cereals, fruit, and vegetables). The score for the variety of protein sources (meat, poultry, fish, dairy, pulses, and eggs) was based on intakes of more than half the serving size per day, using data gathered by the FFQ. Portions were based on portion-weight tables for each food group and household measures⁴⁴.

Adequacy: This category evaluates the adequacy of intake of dietary elements that are necessary to protect

against under-nutrition and deficiency disorders. The adequacy of fruit, vegetable, cereal, and fiber intake is a function of the energy intake. Thus, for energy intakes of 7118 kJ (1700 kcal), 9211 kJ (2200 kcal), or 11304 kJ (2700 kcal), the maximum score is assigned to a diet containing 2, 3, or 4 portions of fruit and 3, 4, or 5 portions of vegetables, respectively. Likewise, the highest score for cereal and fiber categories was assigned to daily intakes of ≥ 6 , ≥ 9 , and ≥ 11 portions of cereal and ≥ 20 , ≥ 25 , and ≥ 30 g of fiber for the three energy intake levels, respectively. Protein intake was considered adequate when the proportion of total energy from protein was $>10\%$. Intakes defining the highest score for adequacy of iron, calcium, and vitamin C were derived from the RDIs for Spanish people⁴³, which vary according to age and gender.

Moderation: This category evaluates the intake of food and nutrients that are related to chronic diseases and may therefore need restriction. The importance of moderation in fat intake is emphasized in the DQI-I by applying more stringent cut-off values for total fat intake than found in other dietary indexes. In our modification, a score of 6 points was assigned when total fat was $\leq 30\%$ of total energy/day, 3 points when 30-35% of total energy/day, and 0 points when $>35\%$ of total energy/day^{22,23}. The intake of saturated fats was evaluated as the percentage of energy from saturated fat, and levels of cholesterol and sodium intake were also recorded⁴⁴.

Overall balance: This category examines the overall balance of diet in terms of the proportions of energy sources and the fatty acid composition. Detailed cut-off values and corresponding scores were those proposed by Mariscal-Arcas et al.²³

Construction of Mediterranean dietary adherence (Range, 0-100)

We used a scale constructed by Trichopoulou et al. to evaluate the degree of adherence to the traditional Mediterranean diet⁹, evaluating compliance with eight typical components of the Mediterranean diet: high consumption (median intake) of vegetables, fruit and nuts, pulses, cereals, fish, high MUFA:SFA ratio, and

Table II
Percentage of nutrients with respect to Spanish RDI

	Children (8-10yrs)	Male adolescents (11-15yrs) % RDI	Female adolescents (11-15yrs)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Energy	139.64 (32.39)	110.16 (27.93)	121.18 (30.22)
Proteins	336.72 (127.97)	251.43 (69.11)	265.21 (71.99)
Ca	103.67 (42.75)	84.72 (28.21)	85.84 (29.24)
Fe	111.30 (33.60)	91.20 (27.80)	79.90 (26.80)
Zn	208.83 (100.27)	168.18 (69.76)	175.57 (69.72)
Se	282.41 (126.34)	243.12 (109.34)	250.34 (107.12)
Na	169.88 (59.58)	175.74 (66.87)	178.28 (66.72)
Iodine	53.24 (27.39)	46.67 (24.72)	48.77 (24.93)
Vit B1	260.94 (130.73)	220.28 (102.08)	219.26 (98.60)
Vit B2	208.69 (82.73)	169.88 (61.57)	181.58 (63.63)
Niacin	177.36 (80.61)	145.99 (55.99)	156.15 (65.40)
Vit C	287.63 (245.02)	221.14 (177.07)	255.34 (190.21)
Vit A	271.16 (200.58)	220.15 (163.24)	245.24 (170.84)
Vit D	80.73 (87.10)	94.08 (89.90)	79.67 (78.02)
Vit E	94.18 (62.17)	75.37 (48.37)	79.68 (48.26)
Folic acid	46.31 (17.36)	47.89 (18.72)	52.41 (21.56)

low consumption of meat and dairy products The adjusted intake of each of these food groups was standardized as a z value (value observed-mean/ standard deviation⁴⁵). A moderate alcohol diet, also typical of the Mediterranean diet, was not considered for calculating the index in this group of children. Adherence to the MD was evaluated by means of the equation proposed by Sanchez-Villegas et al.⁴⁵

Results

The study sample comprised 3190 young people (49.4% males and 50.6% females). The sex distribution of the sample did not significantly differ from the current sex distribution in the population of Southern Spain⁴⁶. The mean age was 10.89 yrs (SD: 1.84) (range: 8-15yrs). The sample comprised 36.7% male adolescents (10-15yrs), 36.9% female adolescents, and 26.9% children (<10yrs). Table II lists the mean nutrient and energy intakes and the corresponding RDI percentages with respect to the requirements of Spanish children and young people. The MDP adherence was calculated from data on the consumption (in g/day) of each food group gathered by the FFQ (table III).

The mean total modified DQI-I score was 58.37% of the possible score (100%). The highest score was for *adequacy*, followed by *variety* and *moderation*. The lowest score was for *overall balance* (table IV). Table V gives the percentage of the population above and below median intake of each food group as a function of the MDP adherence in tertiles ($\leq 33.3\%$ poor compliance, $MDP=33.01-65.51\%$ adequate compliance and $MDP>65.52\%$ good compliance). Among the groups with poor compliance, we highlight the very low frequency of fish consumption in the children (<10yrs) and very high frequency in the female adolescents, the very high frequency of meat consumption in the male adolescents and the very high frequency of vegetable consumption in both male and female adolescents. The χ^2 test results showed significant differences in food intake values among the different compliance groups (MDP tertiles), except in the consumption of egg and cereals in male and female adolescents ($p>0.05$). The median MDP estimated for the whole population was 62.78. Table VI shows the distribution of the study population according to com-

Table III
Foods (g/day) used to calculate the MDP adherence

Foods (g/day)	Children (8-10yrs)		Male adolescents (11-15yrs)		Female adolescents (11-15yrs)	
	mean (SD)	median	mean (SD)	median	mean (SD)	median
Milk/dairy products (mL/day)	783.87 (289.95)	786.79	702.97 (267.53)	691.07	660.28 (268.90)	652.50
Eggs	22.42 (11.03)	22.00	22.58 (10.68)	21.50	22.26 (10.58)	21.20
Pulses	15.39 (8.61)	10.01	16.72 (8.15)	10.01	17.24 (8.18)	24.99
Vegetables	204.59 (121.94)	203.57	194.60 (121.57)	182.14	225.29 (121.23)	225.00
Fruit/ nuts	176.58 (86.28)	162.86	163.45 (87.99)	162.86	177.29 (92.22)	162.86
Meat	78.48 (34.40)	76.79	79.44 (32.75)	76.79	76.94 (31.75)	76.79
Fish	54.16 (30.63)	42.86	52.04 (29.91)	42.86	52.85 (29.22)	42.86
Cereals	358.42 (110.69)	355.70	330.42 (103.46)	328.56	311.07 (106.69)	302.86
MUFA/SFA	1.25 (0.35)	1.21	1.25 (0.34)	1.21	1.25 (1.21)	1.22
Water (mL/day)	823.10 (213.20)	960.00	815.20 (214.20)	960.00	820.50 (210.20)	960.00
Soft drinks(mL/day)	108.50 (138.50)	57.20	122.20 (146.70)	57.20	98.88 (134.10)	57.20

MUFA/SFA: ratio of monounsaturated fatty acids to saturated fatty acids.

Table IV
Diet Quality Index-International (DQI-I)
scores and components

<i>Component</i>	<i>Score range Points</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
DQI-I, total	0-100	58.37	7.74
VARIETY	0-20	16.85	3.26
Overall food group variety	0-15	13.16	2.23
Within-group variety for protein sources	0-5	3.69	1.56
ADEQUACY	0-40	27.19	3.72
Vegetable group	0-5	1.68	1.05
Fruit group	0-5	3.48	1.48
Cereal group	0-5	2.30	1.19
Fiber	0-5	2.26	1.03
Protein	0-5	4.91	0.42
Iron	0-5	4.77	0.69
Calcium	0-5	3.47	1.19
Vitamin C	0-5	4.33	1.30
MODERATION	0-30	13.06	5.16
Total fat	0-6	0.64	1.52
Saturated fat	0-6	0.39	1.14
Cholesterol	0-6	2.93	2.64
Sodium	0-6	3.68	2.26
Empty calorie foods	0-6	5.39	1.21
OVERALL BALANCE	0-10	1.13	1.56
Macronutrient ratio	0-6	0.24	0.65
Fatty acid ratio	0-4	0.86	1.41

pliance with the Mediterranean diet. The two methods proposed to estimate diet quality were compared by applying the Altman-Bland plot and the Wilcoxon test for paired samples. Results obtained are compiled in table VI.

Discussion

The questionnaires used in this study were first validated in a randomized and representative sample of the whole study population, using the Bland-Altman plot and the Wilcoxon test for paired samples, finding a high level of agreement between the FFQ and 24-h recall for the intake of macronutrients and energy. As a result, we were able to evaluate the quality of diet using DQI and MDS and determine the more appropriate index for estimating the quality of the diet followed by a population.

The modified DQI-I index was used to evaluate the diet quality and food habits of a wide sample of 3190 schoolchildren in a Southern Spanish city²³. Their mean score was 58.37% (SD: 7.74), slightly higher than the score obtained in similar studies in Spanish populations^{25,39}. According to Kim et al.²¹, a score below 60% indicates a poor quality diet. However, this may not be the appropriate cut-off point in a Mediterranean setting, where the nutritional quality of fats should be considered differently²³, because the Mediterranean diet has an elevated monounsaturated fatty acid (MUFA)⁹ content compared with diets (e.g., in

Table V
Daily diet intake of Food Groups. % of population in each MDP

		% Children			% Male adolescents			% Female adolescents		
		≤33.00	33.01-65.51	>65.52	≤33.00	33.01-65.51	>65.52	≤33.00	33.01-65.51	>65.52
Dairy products	<Median	1.6	62.8	35.6	0.5	67.4	32.1	0.0	62.4	37.6
	≥Median	3.7	56.6	39.6	0.2	51.4	48.4	0.2	49.6	50.2
Eggs	<Median	6.7	58.8	34.5	0.4	58.5	41.1	0.0	61.4	38.6
	≥Median	1.5	60.0	38.5	0.3	59.7	39.9	0.1	54.9	45.0
Pulses	<Median	1.3	97.3	1.3	6.1	87.8	6.1	0.2	72.4	27.4
	≥Median	0.1	57.7	42.2	0.1	58.2	41.7	0.0	40.6	59.4
Vegetables	<Median	3.3	78.1	18.6	0.7	81.8	17.4	0.2	74.9	24.9
	≥Median	2.1	41.8	56.1	0.0	39.3	60.7	0.0	37.9	62.1
Fruits and nuts	<Median	4.6	79.9	15.5	0.9	81.0	18.1	0.2	80.6	19.1
	≥Median	1.6	48.7	49.6	0.0	44.3	55.7	0.0	42.8	57.2
Meat	<Median	2.0	67.1	30.9	0.7	65.3	33.9	0.2	68.0	31.8
	≥Median	3.5	52.3	44.2	0.0	53.7	46.3	0.0	44.9	55.1
Fish	<Median	7.0	80.5	12.5	0.7	82.0	17.3	0.0	79.3	20.7
	≥Median	1.4	53.4	45.2	0.2	51.5	48.3	0.1	49.4	50.5
Cereals	<Median	4.9	66.4	28.7	0.4	60.2	39.5	0.0	54.3	45.7
	≥Median	0.5	53.1	46.4	0.4	58.8	40.9	0.2	57.9	41.9
MUFA/SFA ratio	<Median	3.1	66.6	30.3	0.6	66.9	32.6	0.2	62.6	37.2
	≥Median	1.8	54.6	43.6	0.2	52.2	47.6	0.0	49.0	51.0

Table VI
Comparison of DQI-I and MDP**

Population	Mean (SD)	Median	95% confidence interval	
			Lower limit	Upper limit
MDP ADHERENCE				
Children	62.98 (11.46)	63.25	62.20	63.76
Male adolescents	62.68 (11.17)	62.51	62.02	63.33
Female adolescents	62.73 (10.72)	62.74	62.11	63.35
Total population	62.74 (11.26)	62.78	62.35	63.14
DQI-I				
Children	58.91 (7.58)	59.00	58.30	59.52
Male adolescents	57.56 (7.69)	57.00	57.03	58.08
Female adolescents	58.88 (7.87)	59.00	58.35	59.42
Total population	58.37 (7.76)	58.00	58.10	58.70
Bland-Altman plot			Wilcoxon test	
	Mean DQI-I-MDP Adherence	Limits of agreement	Z Wilcoxon	P
Children	-3.92	-4.92 to -2.92	-1.117	0.264
Male adolescents	-4.95	-5.82 to -4.08	-1.474	0.140
Female adolescents	-4.04	-4.88 to -3.20	-2.470	0.014
Total population	-4.34	-4.86 to -3.83	-0.893	0.372

*range of DQI-I and MDP adherence: 0 to 100

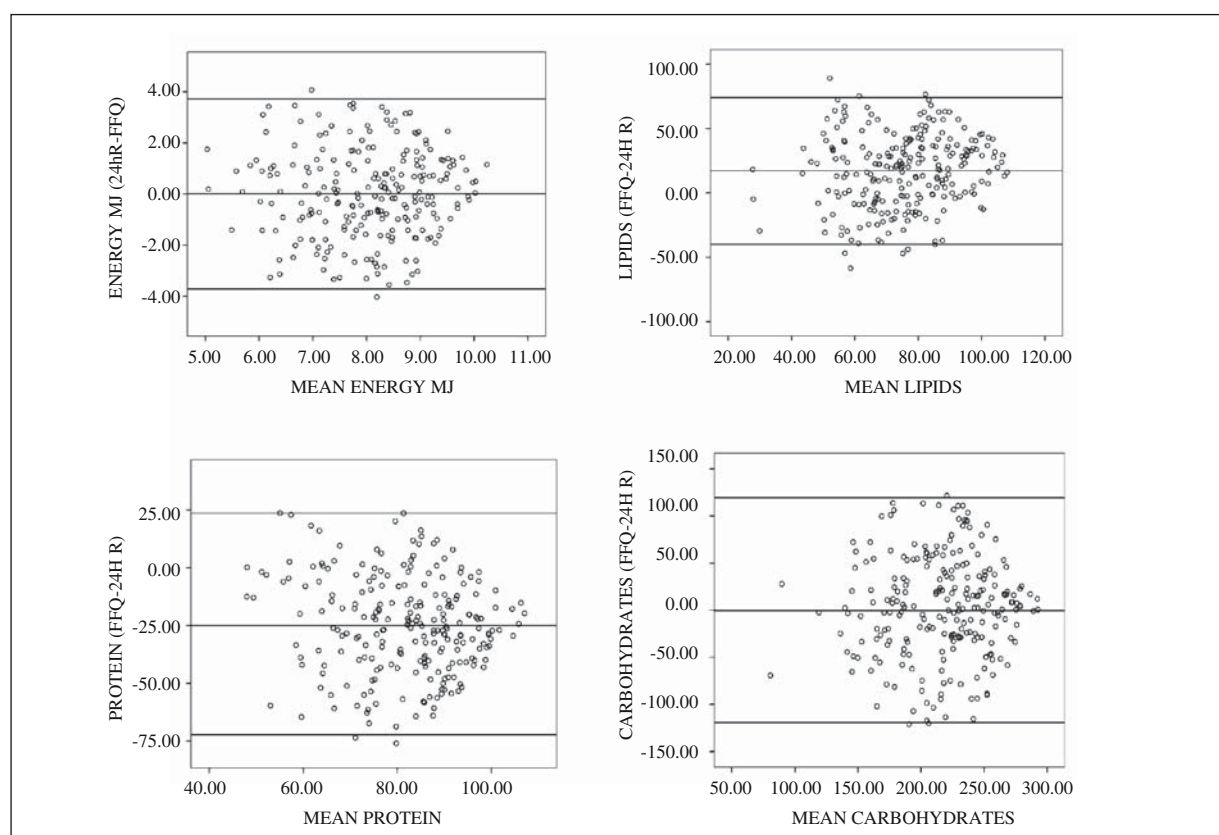


Figure 1.—Bland-Altman plot for questionnaire validation: a) energy intake, b) lipid intake, c) protein intake, d) carbohydrate intake.

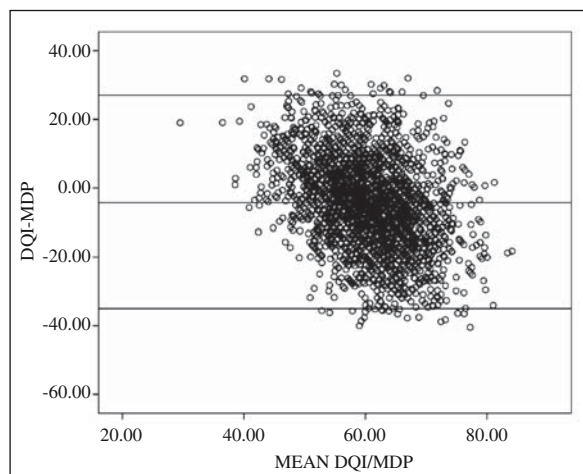


Figure 2.—Bland-Altman plot of DQI-I against MDS 100.

USA, China) in which fats are largely of animal origin with a high SFA²¹ content.

The DQI-I components that showed the highest values were adequacy and variety, as observed in other Spanish studies²²⁻²⁴. The adequacy of a diet is related to its compliance with current recommendations for a healthy diet. The present population had a high adequacy score for the intake of proteins, iron, calcium, and vitamin C, with a lower score for the intake of fruit, vegetables, cereals, and fiber, similar to results in other Spanish groups²²⁻²⁴ but different from findings in China and the USA, where the consumption of these foods is greater²¹.

Adherence to the MDP was calculated according to the recommendations of Sanchez Villegas et al.⁴⁵ but without considering alcohol intake, because a part of this young population never consumed wine or any other alcoholic drink, and taking account of fish consumption, which was not considered in the study by Sanchez Villegas et al.⁴⁵ despite being a characteristic element of the MD^{6-9,24,25,32}. Highly similar mean values were obtained by the two methods. Results of the Bland-Altman plot and Wilcoxon test for related samples confirmed that the diet quality evaluation by the two methods was similar in this study population.

The MDP directly estimates the intake of MUFA and SFA, whereas an adaptation of the original DQI²¹ is required to take account of the consumption of fats in a Mediterranean population. The DQI gives a more detailed evaluation of food components and specific values of Fe, vit. C and protein, etc., whereas the MDP adherence gives global information on food groups, although it includes foods characteristically consumed in the Mediterranean region. The fact that we selected the same type of foods for both indices may explain the similar overall evaluations obtained with the two methods. According to these results, both methods appear to be equally appropriate for evaluating diet quality in a Mediterranean population.

Acknowledgements

The authors' responsibilities were as follows: M.M.-A. and F.O.-S. conceived, designed and devised the study and contributed to the analysis and writing of the manuscript. M.M.-A., J.V. and F.O.-S. analyzed the data. F.O.-S. and M.L.L.-T. supervised the study. J.V., C.M., M.A.C.-P. and F.O.-S. collected and supervised the samples. M.A.C.-P. and F.O.-S. obtained funding. All authors reviewed and approved the manuscript. None of the authors had any conflict of interest. The authors are grateful to Richard Davies for his revision of the English version. This study was supported by the Health Department of Granada City Council, Spain, the Junta de Andalucía, Spain (Research Group AGR-255) and the University of Granada, Spain (Postdoctoral Grant).

References

1. Agudo A, Amiano P, Barcos A et al. On behalf the Working Party for the development of food-based dietary guidelines for the Spanish population: Dietary Guidelines for the Spanish population. *Public Health Nutr* 2001; 4: 1403-1408.
2. Gonzalez CA, Argilaga S, Agudo A et al. (Sociodemographic differences in adherence to the Mediterranean dietary pattern in Spanish populations. *Gac Sanit* 2002; 16(3): 214-21.
3. Martínez AB, Caballero-Plasencia A, Mariscal-Arcas M, Velasco J, Rivas A, Olea-Serrano F. [Study of nutritional menus offered at noon school in Granada.]. *Nutr Hosp* 2010 May-Jun; 25(3): 394-9. Spanish.
4. Velasco J, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Caballero ML, Hernández-Elizondo J, Olea-Serrano F. [Assessment of the diet of school children from Granada and influence of social factors]. *Nutr Hosp* 2009 Mar-Apr; 24(2): 193-9. Spanish.
5. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005; 25 165(8): 929-35.
6. Trichopoulou A, Naska A, Vasilopoulou E. Guidelines for the intake of vegetables and fruit: the Mediterranean approach. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71(3): 149-53.
7. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000; 84 (Suppl. 2): S205-S209.
8. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64(2 Pt 2): S27-47.
9. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C & Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New Engl J Med*. 2003; 348, 2595-2596.
10. Hu FB. The Mediterranean Diet and Mortality – Olive Oil and Beyond. *New Engl J Med* 2003; 348, 2595-2596.
11. Elmadfa I, Freisling H Fat intake, diet variety and health promotion. *Forum Nutr* 2005; 57: 1-10.
12. Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001; 4: 1399-1402.
13. Serra-Majem L, Ribas L, Lloveras G & Salleras L. Changing patterns of fat consumption in Spain. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47 (Supl. 1): S13-S20.
14. Moreno LA, Sarría A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: a European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 992-1003.
15. Martínez-González MA, Estruch R. Mediterranean diet, antioxidants and cancer: the need for randomized trials. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(4): 327-35.
16. Trichopoulou A. Mediterranean diet: the past and the present. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11 (Suppl. 4): S1-S4.

17. Kant AK. Indexes of overall diet quality: A review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 785-791.
18. Drewnowski A, Henderson SA, Driscoll A, Rolls BJ. The Dietary Variety Score: assessing diet quality in healthy young and older adults. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (3): 266-271.
19. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: Design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1103-1108.
20. <http://mypyramid.gov/>
21. Kim S, Haines PS, Siega-Riz AM, Popkin BM. The Diet Quality Index-International (DQI-I) Provides an Effective Tool for Cross-National Comparison of Diet Quality as Illustrated by China and the United States. *J Nutr* 2003; 133: 3476-3484.
22. Tur JA, Romaguera D, Pons A. The Diet Quality Index-International (DQI-I): is it a useful tool to evaluate the quality of the Mediterranean diet? *Br J Nutr* 2005; 93(3): 369-76.
23. Mariscal-Arcas M, Romaguera D, Rivas A, Feriche B, Pons A, Tur JA, Olea-Serrano F. Diet quality of young people in southern Spain evaluated by a Mediterranean adaptation of the Diet Quality Index-International (DQI-I). *Br J Nutr* 2007; 19: 1-7.
24. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Velasco J, Ortega M, Caballero AM, Olea-Serrano F. Evaluation of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) in children and adolescents in Southern Spain Public Health Nutr. 2008; Dec 17, 1-5.
25. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008; 138(10): 1951-6.
26. McCullough ML, Willett WC. Evaluating adherence to recommended diets in adults: the Alternate Healthy Eating Index. *Public Health Nutr* 2006; 9(1A): 152-7.
27. Millen AE, Midthune D, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF. The National Cancer Institute diet history questionnaire: validation of pyramid food servings. *Am J Epidemiol* 2006; 163(3): 279-88.
28. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006; 9: 132-146.
29. Fung TT, McCullough M, Van Dam RM, Hu FB. A prospective study of overall diet quality and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1753-7.
30. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohou C, Kokkinos PF, Skoumas J, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas P. The effect of the combination of Mediterranean diet and leisure time physical activity on the risk of developing acute coronary syndromes, in hypertensive subjects. *J of Human Hypertension* 2002; 16: 517-524.
31. Willett W C. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutrition* 2006; 9(1A): 105-110.
32. Haines PS, Siega-Riz AM & Popkin BM. The Diet Quality Index Revised: A measurement Instrument for populations. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 697-704.
33. Tangney CC, Evans DA, Bienias JL, Morris MC. Healthy eating index of black and white older adults. *Nutr Res* 2001; 21: 1411-1423.
34. Weinstein SJ, Vogt TM, Gerrior SA. Healthy Eating Index Scores are Associated with Blood Nutrient Concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Diet Assoc* 2004; 104: 576-584.
35. Mariscal-Arcas M. Nutrition and physical activity in Spanish children and adolescent. Ed. University of Granada; 2006. ISBN: 8433838024.
36. Hernández-Elizondo J, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Feriche B, Velasco J, Olea-Serrano F. [Exposure of phytoestrogens intake through diet in a sample of females]. *Nutr Hosp* 2009 Jul-Aug; 24(4): 445-51. Spanish.
37. Willett WC. Nutritional Epidemiology (Second Edition). Oxford University Press; 1998. ISBN 0-19-512297-6.
38. Jiménez Cruz A, Cervera Ral P, Bacardí Gascón M. 2001; NOVARTIS-Dietsource v1.2. ©0105071807.
39. Bland J M, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 307:310.
40. Sullivan BL, Brown J, Williams PG, Meyer BJ. Dietary validation of a new Australian food-frequency questionnaire that estimates long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids. *Br J Nutr* 2008; 99: 660-666.
41. Martínez González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin-Fajardo J. Bioestadística amigable 2º ed, Ed. Díaz de Santos España; 2006. ISBN 84-7978-791-0.
42. Rivas A, Romero A, Mariscal M, Monteagudo C, Hernández J, Olea-Serrano F. [Validation of questionnaires for the study of food habits and bone mass]. *Nutr Hosp* 2009 Sep-Oct; 24(5): 521-8. Spanish.
43. Ortega RM, López-Sobaler AM, Requejo AM, Andrés P. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional. Ed. Complutense. Madrid; 2004.
44. SENC. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria Ed. Everest, Madrid; 2004. ISBN: 84-241-0851-5.
45. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002; 41: 249-257.
46. INE. Instituto Nacional de Estadística (2003). Censo de población y residencia 2001. Madrid.

Original

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores

M. Sánchez-Campillo, C. Torralba, M^a Á. López, S. Zamora, F. Pérez-Llamas

Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Resumen

Introducción: En los países desarrollados, las personas mayores constituyen un grupo de alto riesgo nutricional, siendo los ancianos institucionalizados los más vulnerables de este colectivo.

Objetivos: Se ha valorado nutricionalmente los menús ofertados en diferentes residencias públicas de personas mayores de la Región de Murcia (España), con el fin de estudiar su adecuación a las recomendaciones y diseñar posibles estrategias que permitan mejorar el estado nutricional de los residentes.

Métodos: Se estudiaron un total de 252 menús ofertados en seis residencias y se valoró el aporte de energía y de macronutrientes, el perfil calórico, la calidad de la grasa y el contenido de fibra y colesterol. Los resultados obtenidos fueron comparados con las recomendaciones españolas para personas mayores y con las de la dieta equilibrada y mediterránea.

Resultados y Discusión: El aporte energético medio de los menús superó ampliamente las cantidades recomendadas. El perfil calórico fue adecuado en proteínas, deficitario en carbohidratos y excesivo en lípidos. La calidad de la grasa se adecuó a la recomendada tanto en la dieta equilibrada como en la dieta mediterránea. Por el contrario, el aporte medio de fibra fue inferior y el de colesterol superior a los valores recomendados.

Conclusiones: Entre las posibles estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús estaría reducir el contenido de grasa y colesterol de los mismos e incrementar el de hidratos de carbono y fibra, sustituyendo algunos platos de carnes rojas por platos de legumbres, pan y cereales refinados por integrales, y productos lácteos enteros por semidesnatados.

(Nutr Hosp. 2010;25:1014-1019)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4730

Palabras clave: *Residencias públicas. Personas mayores. Valoración de menús. Calidad de la grasa dietética. Perfil calórico.*

Correspondencia: F. Pérez-Llamas
Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia
Campus de Espinardo
30100 Murcia, España
E-mail: frapella@um.es

Recibido: 18-III-2010.
1^a Revisión: 15-V-2010.
Aceptado: 28-VII-2010.

STRATEGIES FOR IMPROVING NUTRITIONAL VALUE OF THE MEALS OFFERED BY PUBLIC NURSING HOMES FOR THE ELDERLY

Abstract

Background: In developed countries, elderly people are considered a group of high risk for possible nutritional imbalances, particularly if they are institutionalized.

Objectives: In the present study, the nutritional value of the meals offered by public nursing homes for the elderly in province of Murcia (Spain) was assessed, to compare the results with Spanish recommendations and to propose possible strategies for improving the nutritional status of the residents.

Methods: We studied 252 meals offered by six nursing homes, evaluating the energy and macronutrient contents, caloric profile, fat quality and cholesterol and fiber contents. The results were compared with Spanish recommendations for elderly people, and recommendations for a balanced and Mediterranean diet.

Results and Discussion: The average energy content of the meals widely fulfilled the amounts of Recommended Dietary Intake for the elderly population. The caloric profile was adequate as regards proteins, low in carbohydrates and high in lipids. The fat quality was adequate, the cholesterol content was higher and the fiber content lower than the recommended amounts.

Conclusions: Among possible strategies to improve the nutritional value of the meals, could be a reduction in the fat and cholesterol contents and an increase in carbohydrate and fiber contents, by replacing some red meat dishes by legumes, bread and refined cereals by wholemeal foods, and fat full dairy products by low fat equivalents.

(Nutr Hosp. 2010;25:1014-1019)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4730

Key words: *Elderly. Public nursing home. Menus evaluation. Dietary fat quality. Caloric profile.*

Abreviaturas

AGM: Ácidos grasos monoinsaturados.

AGP: Ácidos grasos poliinsaturados.

AGP: Ácidos grasos saturados.

GRUNUMUR: Grupo de Investigación en Nutrición de la Universidad de Murcia.

IMAS: Instituto Murciano de Acción Social.

Introducción

En España, al igual que en otros países desarrollados, el número de personas mayores se está incrementado. Se estima que en el año 2050 la proporción de personas mayores de 65 años habrá alcanzado el 33,2% de la población y España será el segundo país más envejecido del mundo después de Japón¹.

La Organización Mundial de la Salud, desde la Conferencia Internacional de Nutrición de 1992, reconoce a la población anciana como uno de los grupos más vulnerables desde el punto de vista de la nutrición. Esta vulnerabilidad se debe a una serie de factores de riesgo que pueden producir una disminución de la ingesta y, por tanto, afectar el estado nutricional. Con el envejecimiento, se da una pérdida de masa muscular que disminuye la tasa metabólica basal, paralelamente disminuye la actividad física y, así pues, se reducen las necesidades energéticas y la ingesta². Por otra parte, se producen alteraciones en la sensibilidad a los alimentos, saciedad precoz y disminución del apetito, que pueden derivar en un descenso en la ingesta, conocido como "anorexia del envejecimiento"³. Estos cambios fisiológicos, propios del envejecimiento, junto con la alta incidencia de enfermedades, que se suele acompañar de dificultades en la masticación, baja movilidad y elevado consumo de gran diversidad de fármacos, así como factores socio-económicos, ponen a los ancianos en alto riesgo de malnutrición. Un inadecuado estado nutricional afecta al funcionamiento de todos los órganos y favorece el desarrollo de enfermedades, infecciones, úlceras de decúbito, retraso en la cicatrización de heridas, baja capacidad funcional, mayor demanda de servicios sanitarios, estancias hospitalarias más largas y frecuentes, y aumento de la mortalidad⁴.

Los efectos de la malnutrición son especialmente dramáticos en las personas mayores institucionalizadas, que tienden a ser las más frágiles⁵. Dado que este colectivo no puede elegir libremente una alimentación que se ajuste a las recomendaciones propias de su edad, son las instituciones gubernamentales y la propia sociedad las responsables de garantizar las necesidades nutricionales específicas para este grupo de población.

Por todo ello, nuestro objetivo ha sido valorar los menús de seis residencias públicas de personas mayores de la Región de Murcia, con el fin de estudiar su

adecuación a las recomendaciones y el compromiso de buscar posibles estrategias que optimicen el estado nutricional y por ende mejoren la salud y la calidad de vida de los residentes.

Material y métodos

Se evaluaron un total de 252 menús completos (desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena), ofertados por seis residencias públicas para personas mayores del Instituto Murciano de Acción Social (IMAS) de la Región de Murcia. En tres de las residencias estudiadas se ofertaron 28 menús diferentes y en las otras tres, la oferta fue de 56, de los cuales 28 fueron para las estaciones de primavera y verano y los otros 28 para las estaciones de otoño e invierno. El total de usuarios de los menús ofertados fue de 643 personas mayores de 64 años de ambos sexos (385 mujeres y 258 varones), con una edad media de $78,9 \pm 7,6$ años (rango 65-96 años).

Se ha valorado por pesada precisa el contenido de todos los alimentos e ingredientes de los diferentes platos que se ofertaron en cada uno de los menús diarios completos. A partir de estas cantidades se estimó el contenido de energía y macronutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos). Además, se ha estudiado el perfil calórico y la calidad de la grasa mediante las proporciones de ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) y poliinsaturados (AGP), así como el aporte de colesterol y fibra. Para ello, se ha utilizado la aplicación informática GRUNUMUR⁶, que incluye las tablas de composición de alimentos españoles^{7,8}.

Los resultados se han expresado como la media $\pm$ desviación estándar y se han comparado con las recomendaciones españolas para personas mayores, las descritas en la dieta equilibrada, en la dieta mediterránea, y en los objetivos nutricionales⁸⁻¹⁰. Finalmente, dado que la cantidad de alimentos ofertados difiere de la ingesta real de los residentes, tanto los resultados obtenidos como los valores recomendados se han expresado en función de su densidad calórica ($\times 1000$ kcal), con el fin de conocer con mayor precisión si las cantidades de nutrientes ofertadas cubren las recomendaciones específicas para personas mayores.

Resultados

Los valores medios de energía, macronutrientes y perfil calórico de los menús diarios completos ofertados por las seis residencias estudiadas, así como las correspondientes recomendaciones se muestran en la tabla I. El aporte energético medio de todas las residencias ha sido de 3.167 ± 650 kcal/día, con un rango de 2.701 - 4.084 kcal/día, superando ampliamente las cantidades recomendadas. El aporte energético más

Tabla I
Valor nutritivo y perfil calórico de los menús estudiados y los correspondientes valores recomendados

Aporte diario		Residencias de personas mayores							V. R.*
		Nº 1 (n = 56)	Nº 2 (n = 56)	Nº 3 (n = 56)	Nº 4 (n = 28)	Nº 5 (n = 28)	Nº 6 (n = 28)	Total (n = 252)	
Energía	kcal	2.701 ± 272	3.223 ± 451	2.823 ± 423	4.084 ± 293	3.047 ± 327	3.876 ± 832	3.167 ± 650	2400
Proteínas	g/1000 kcal	34,0 ± 3,7	36,2 ± 7,5	34,1 ± 6,0	38,4 ± 4,9	36,7 ± 5,1	36,6 ± 8,0	35,6 ± 6,1	37,5
	% Energía total	13,6 ± 1,5	14,5 ± 3,0	13,6 ± 2,4	15,3 ± 2,0	14,7 ± 2,0	14,7 ± 3,2	14,2 ± 2,5	12-15
Lípidos	g/1000 kcal	41,8 ± 3,9	44,5 ± 6,5	48,4 ± 5,1	41,7 ± 4,1	41,7 ± 5,3	48,9 ± 9,9	44,6 ± 6,5	38,9
	% Energía total	37,6 ± 3,5	40,0 ± 5,8	43,6 ± 4,6	37,5 ± 3,7	37,5 ± 4,8	44,0 ± 8,9	40,2 ± 5,9	30-35
Carbohidratos	g/1000 kcal	122 ± 8	114 ± 13	107 ± 9	118 ± 8	119 ± 12	103 ± 16	114 ± 13	125
	% Energía total	48,8 ± 3,3	45,5 ± 5,4	42,8 ± 3,8	47,1 ± 3,3	47,8 ± 4,7	41,4 ± 6,6	45,6 ± 5,2	50-60

Datos expresados como media ± desviación estándar. n = Número de menús estudiados de cada residencia. *V.R. Valores recomendados⁸.

bajo ha sido el de la residencia Nº 1 (112% del valor recomendado) y el más elevado el de la residencia Nº 4 (170% del valor recomendado).

El perfil calórico medio de los menús ha sido adecuado en proteínas (14,2%), excesivo en lípidos (40,2%) y deficitario en carbohidratos (45,6%), siendo las residencias Nº 2, 3 y 6 las que ofertaron menús con perfiles calóricos más desequilibrados.

En las figuras 1 y 2 se muestran los resultados de la calidad de la grasa de los menús ofertados en las seis residencias. En la Figura 1 se representa la calidad de la grasa mediante la proporción entre los tres tipos de ácidos grasos, AGS, AGM y AGP, con respecto a la

energía total (a) y grasa total (b) y su comparación con las recomendadas en la dieta equilibrada y en la dieta mediterránea, respectivamente. El estudio muestra que la calidad de la grasa se ha ajustado a ambas proporciones recomendadas en todas las residencias estudiadas excepto en la Nº 2. Así mismo, las relaciones entre ácidos grasos insaturados y saturados [(AGM + AGP)/AGS] y entre poliinsaturados y saturados (AGP/AGS), mostradas en la figura 2 (a y b, respectivamente), también se han adecuado a los correspondientes valores aconsejados en los objetivos nutricionales (³ 2 y ³ 0,5, respectivamente), excepto en la residencia Nº 5.

Por otro lado, según se muestra en la figura 3a, el valor medio de colesterol aportado por los menús de

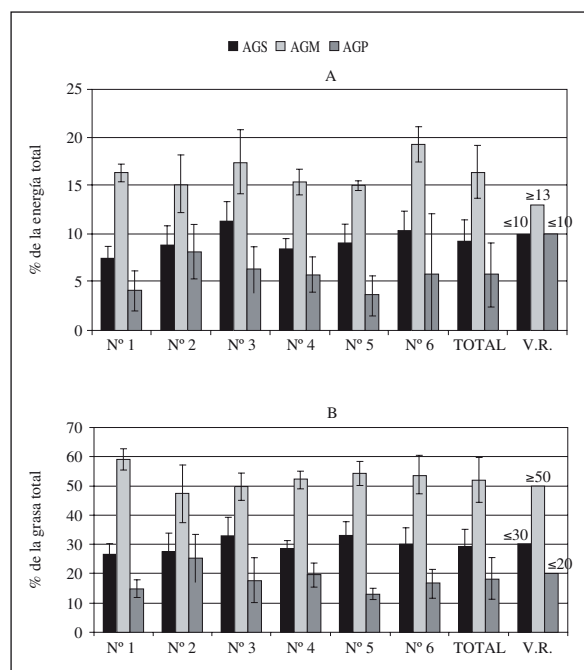


Figura 1.—Porcentaje de ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) y poliinsaturados (AGP) en función de la energía total (a) y de la grasa total (b) de los menús estudiados, y los correspondientes valores recomendados⁸.

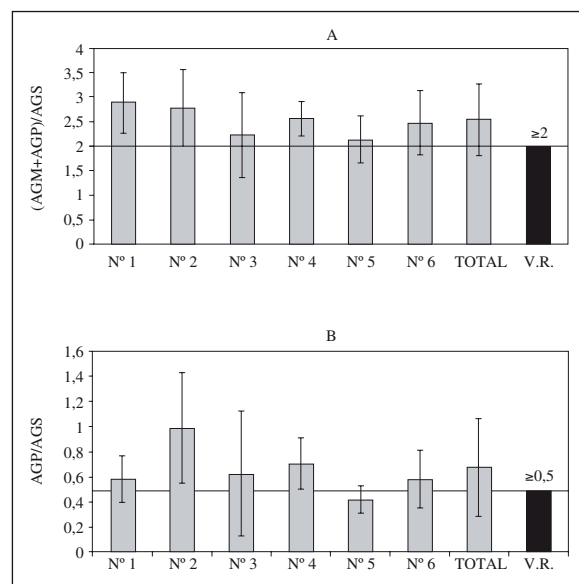


Figura 2.—Calidad de la grasa en función de las relaciones entre ácidos grasos insaturados y saturados [(AGM + AGP)/AGS] (a) y entre ácidos grasos poliinsaturados y saturados (AGP/AGS) (b) de los menús estudiados, y los correspondientes valores recomendados⁸.

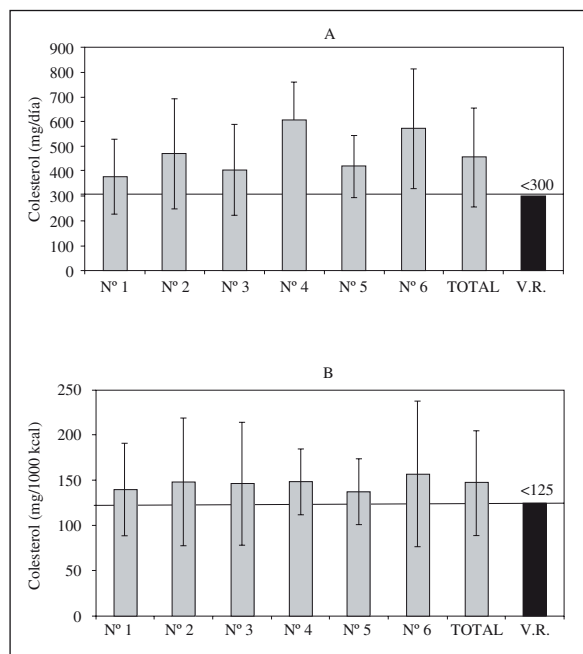


Figura 3.—Aporte de colesterol en valores absolutos (mg/día) (a) y en función de la densidad energética (mg/1000 kcal) (b) de los menús estudiados, y los correspondientes valores recomendados⁹.

cada una de las residencias estudiadas, ha superado la cantidad máxima de 300 mg/día, siendo especialmente elevado este aporte en las residencias nº 4 y 6 (> 500 mg/día). No obstante, el aporte de colesterol en función de la densidad energética (fig. 3b) no se aleja tanto del valor máximo considerado de riesgo (< 125 mg/1000 kcal).

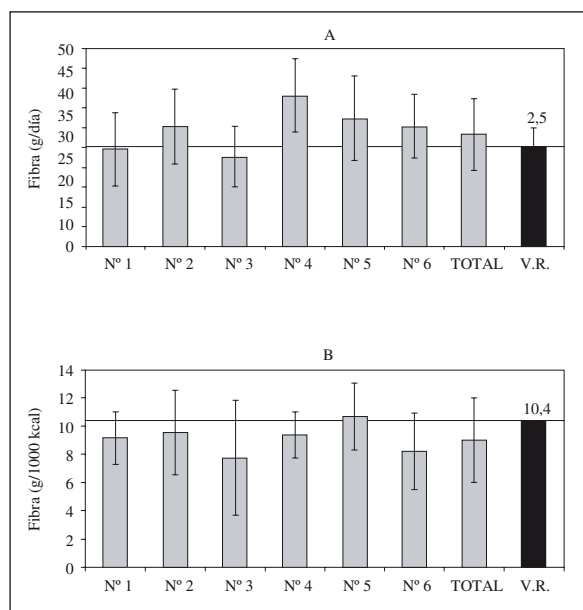


Figura 4.—Aporte de fibra en valores absolutos (g/día) (a) y en función de la densidad energética (g/1000 kcal) (b) de los menús estudiados, y los correspondientes valores recomendados⁹.

Con respecto a la fibra, el aporte medio de los menús ofertados en las seis residencias ha sido de 28,3 g/día, con un rango de 22,5 y 38,2 g/día, superando en todas ellas la cantidad mínima recomendada (fig. 4a). No obstante, en cinco de las seis residencias estudiadas, no se cubre dicho valor cuando los resultados son expresados en función de la densidad calórica (fig. 4b).

Discusión

Las recomendaciones para la población española establecen que la ingesta de energía para varones > 60 años debe ser de unas 2.400 kcal/día⁸. Dado, que las edades de los usuarios de las residencias estudiadas están comprendidas entre los 65 y 92 años, el valor de energía que se ha utilizado como referencia en el presente estudio ha sido de 2.400 kcal/día. La comparación del aporte energético medio de los menús de las seis residencias estudiadas con dicho valor de referencia, indica que se ha superado ampliamente la cantidad recomendada, entre el 112 y 170% de la misma (residencias Nº 1 y 4, respectivamente). Resultados que concuerdan con los descritos en otros estudios realizados previamente en residencias españolas de personas mayores^{11,12}.

Un trabajo previamente publicado por nosotros¹³, en el que se valoró por pesada precisa la cantidad de alimentos ingeridos por los usuarios de las mismas residencias estudiadas, demostró que la energía ingerida por dicho colectivo se ajustaba a las recomendaciones, a pesar de que las cantidades ofertadas en los menús las superaba ampliamente. Por tanto, el exceso de calorías aportadas por los menús no implica que el usuario ingiera tales cantidades. Sin embargo, si permite que tengan una oferta más variada de alimentos, satisfaciendo así las diferentes preferencias y hábitos dietéticos de los residentes.

Por el contrario, sí es relevante el inadecuado perfil calórico de los menús estudiados. El aporte energético medio fue excesivo en lípidos (40,2%), deficitario en carbohidratos (45,6%) y adecuado en proteínas (14,2%). Este patrón de dieta, en el cual el desequilibrio se produce por un exceso de grasa en detrimento de los carbohidratos, se presenta como modelo dietético habitual en España¹⁴ y en otros países industrializados, y así ha sido descrito por otros autores en diez países europeos¹⁵. Un exceso de grasa en la dieta puede agravar el proceso de envejecimiento, en el cual se producen cambios en la composición corporal, pérdida de masa muscular y ósea y aumento de masa grasa, con cambios en la localización de la misma, aumentando la grasa intraabdominal respecto a la subcutánea¹⁶. Además, al realizarse menor actividad física en esta etapa de la vida, se favorece la acumulación de tejido adiposo, y por tanto el sobrepeso y la obesidad, que es un factor de riesgo importante para diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, entre otras¹⁷.

Respecto a los carbohidratos, en la dieta equilibrada se recomienda que aporten del 50 al 65% de la energía total⁹ y, por tanto, el presente estudio muestra la necesidad de aumentar la proporción de éstos en los menús ofertados, al mismo tiempo que reducir la de los lípidos.

Las proporciones de los tres tipos de ácidos grasos con respecto a la cantidad de energía total y de grasa total y su comparación con las descritas en la dieta equilibrada y dieta mediterránea, respectivamente, se han utilizado como indicadores de la calidad de la grasa en los menús estudiados. Así mismo, se han utilizados como índices de valoración de la calidad de la grasa los descritos en los objetivos nutricionales⁸. Todos estos indicadores considerados en el presente estudio muestran que la oferta de pescados ha sido suficiente en los menús ya que aportan adecuadas cantidades de AGP, y que se ha empleado el aceite de oliva como principal grasa culinaria, asegurando así el aporte de AGM. Ambas características de los menús ofertados son beneficiosas para la salud y deben mantenerse en los mismos. Sólo en la residencia N° 2 se ha observado un ligero desequilibrio en la calidad de la grasa que debe ser corregido.

Por el contrario, el aporte de colesterol en los menús estudiados ha sido superior a la cantidad máxima considerada de riesgo (300 mg/día)⁹. Sin embargo, dado que las concentraciones normales de colesterol sanguíneo se elevan en la edad avanzada, la limitación estricta de su ingesta en el adulto joven (< 300 mg/día), deja de serlo en el anciano, por ello su ingesta puede ser más libre, permitiéndose alcanzar valores de hasta 400 mg/día¹⁸. Además, hay que recordar que más que el propio colesterol de la dieta, son los AGS de la misma, los principales responsables de la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol^{9,19-20}.

Por otro lado, el aporte medio de la fibra en los menús ha alcanzado el valor mínimo recomendado, excepto en las residencias N° 3 y 6. Son numerosos los beneficios que aporta un consumo adecuado de fibra, especialmente en personas mayores, que tienen una mayor tendencia a padecer estreñimiento. Por ello, en cinco de las seis residencias estudiadas, se debería aumentar la cantidad de fibra, incluyendo una mayor oferta de cereales integrales y legumbres en los menús.

Si bien, los menús valorados aportan suficientes cantidades de energía y proteínas para cubrir las necesidades de los usuarios en las seis residencias estudiadas, y contienen características tan saludables como suficiente oferta de pescado y el uso del aceite de oliva como principal grasa culinaria, nuestro estudio muestra la necesidad de aplicar algunas estrategias para mejorar su valor nutricional. Para incrementar el contenido de carbohidratos y fibra en detrimento del contenido de grasa y colesterol, las estrategias que se proponen son la sustitución de parte de los platos de carnes rojas, que son ricas en grasas saturadas y colesterol, por platos a base de legumbres, que junto con la

sustitución del pan y cereales refinados por integrales, aumentarían los aportes de carbohidratos complejos y fibra, al mismo tiempo que se reduciría el aporte de grasa. Simultáneamente, se deberían sustituir los productos lácteos enteros por los correspondientes semidesnatados, lo que contribuiría a una mayor reducción del aporte de grasa. De esta forma, se ofrecería una dieta más equilibrada y ajustada a las necesidades específicas de los usuarios de las seis instituciones públicas estudiadas, lo que permitiría mejorar su estado nutricional.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Instituto Murciano de Acción Social (IMAS) de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, España.

Referencias

1. Barrio E, Abellán A. Indicadores demográficos. Las personas mayores en España. Datos Estadísticos Estatales y por Comunidades Autónomas. Informe 2008, Tomo I. Madrid: Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 2009; p. 31-66. Disponible en: [http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/informemayores/informe 2008/index.html](http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/informemayores/informe%202008/index.html) (consultado en marzo de 2010).
2. Klausen B, Toubro S, Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1997; 1(65): 895-907.
3. Macintosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition* 2000; 16: 983-995.
4. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract* 2009; 12(2): 110-118.
5. Pérez-Llamas F, Cuadrado C, Moreiras O, Zamora S. Malnutrición en personas mayores de Europa. Situación en España. En: Marcos A, editor. Malnutrición en el mundo. Como encontrar soluciones en el siglo XXI. Madrid: Editec@Red, S.L.; 2003; p. 123-140.
6. Pérez-Llamas F, Garaulet M, Herrero F, Palma JT, Pérez de Heredia F, Marín R, et al. Una aplicación informática multivalente para estudios del estado nutricional de grupos de población. Valoración de la ingesta alimentaria. *Nutr Hosp* 2004; 19: 160-166.
7. Mataix J, Rivero M. Nutrición en la edad avanzada. En: Mataix J, editor. Nutrición y alimentación humana. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009; p. 1182-214.
8. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 13ª ed. Madrid: Pirámide; 2009.
9. Pérez-Llamas F, Zamora S. Características de la dieta equilibrada. En: Pérez-Llamas F, Zamora S, eds. Nutrición y alimentación humana. Murcia: Universidad de Murcia; 2002; p. 149-156.
10. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. *Nutr Hosp* 2003; 18: 109-137.
11. Portillo MP, Guijarro J, Martín MM, Rozas E y Abecilla C. Estimación del aporte energético y nutritivo de las dietas en una residencia de ancianos del País Vasco. *Nutr Clín* 1996; XVI/71: 29-38.
12. Pérez R, Moreno N, Tuells J. Estimación del aporte energético y nutritivo de los menús ofertados en las residencias de tercera edad existentes en el área del Baix Vinapoló (Elche). *Nutr Clín* 2000; XX/155: 21-29.
13. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical sea-

- sonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition* 2008; 24(5): 414-420.
14. Moreira O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B. Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España. 2. Estilo de vida. Estado de salud. Modelo dietético. Hábitos alimentarios. Valoración de la ingesta. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28: 209-229.
 15. Naska A, Fouskakis D, Oikonomou E, Almeida MDV, Berg MA, Gedrich K et al. Dietary patterns and their socio-demographic determinants in 10 European countries: data from the DAFNE databank. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 181-190.
 16. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 475-482.
 17. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-715.
 18. Mataix J, Rivero M. Nutrición en la edad avanzada. En: Mataix J, editor. *Nutrición y alimentación humana*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009; p. 1182-1214.
 19. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-1155.
 20. Mataix J, Sánchez de Medina F. Lípidos. En: Mataix J, editor. *Nutrición y alimentación humana*. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009; p. 87-116.

Original

The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PREDyCES® study

M. Planas Vila¹, J. Álvarez Hernández², A. García de Lorenzo³, S. Celaya Pérez⁴, M. León Sanz⁵, P. García-Lorda⁶ and M. Brosa⁷

¹Escola de Ciències de la Salut, Universitat de Vic, Barcelona. ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ³Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁴Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁶Departamento Médico, Nestlé Healthcare Nutrition, S. A. Iberia. ⁷Oblikue Consulting. Authors 1 to 6 constituted the PREDyCES® Scientific Committee.

Abstract

It is well known that hospital malnutrition is a highly prevalent condition associated to increase morbidity and mortality as well as related health-care costs. Although previous studies have already measured the prevalence and/or costs of hospital nutrition in our country, their local focus (at regional or even hospital level) make that the true prevalence and economic impact of hospital malnutrition for the National Health System remain unknown in Spain. The PREDyCES® (Prevalence of hospital malnutrition and associated costs in Spain) study was aimed to assess the prevalence of hospital malnutrition in Spain and to estimate related costs. Some aspects made this study unique: a) It was the first study in a representative sample of hospitals of Spain; b) different measures to assess hospital malnutrition (NRS2002, MNA as well as anthropometric and biochemical markers) were used both at admission and discharge and, c) the economic consequences of malnutrition were estimated using the perspective of the Spanish National Health System.

(Nutr Hosp. 2010;25:1020-1024)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5064

Key words: Malnutrition. Prevalence. Cost of illness. Health-care costs. Method studies.

Introduction

Malnutrition is a clinical situation caused by an insufficient nutrient intake increased requirements or

EL COSTE DE LA DESNUTRICIÓN HOSPITALARIA EN ESPAÑA: MÉTODO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO PREDyCES®

Resumen

Es bien sabido que la desnutrición hospitalaria es un proceso altamente prevalente asociado al aumento de la morbilidad y mortalidad, así como a elevados costes sanitarios. Aunque estudios previos han medido la prevalencia y/o los costes de la nutrición hospitalaria en nuestro país, su enfoque local (regional o incluso a nivel hospitalario) hacen que la verdadera prevalencia e impacto económico de la desnutrición hospitalaria para el Sistema Nacional de Salud sean aún desconocidos en España. El objetivo del estudio PREDyCES® (Prevalencia de la Desnutrición hospitalaria y los Costes asociados en España) fue evaluar la prevalencia de la desnutrición hospitalaria en España y estimar sus costes asociados. Algunos aspectos de este estudio lo hicieron singular: a) Fue el primer estudio de este tipo con una muestra representativa de los hospitales de España, b) se utilizaron diferentes medidas para evaluar la desnutrición hospitalaria (NRS 2002, MNA, así como marcadores antropométricos y bioquímicos) tanto en el momento del ingreso como al alta hospitalaria y, c) se estimaron las consecuencias económicas de la desnutrición desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

(Nutr Hosp. 2010;25:1020-1024)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5064

Palabras clave: Desnutrición. Prevalencia. Coste de la enfermedad. Costes sanitarios. Metodología.

loses. In developed countries, malnutrition is usually due to alterations in the population's eating habits or the presence of disease, with an especially significant impact on hospitalized subjects. The causes of hospital malnutrition are multiple, among them: disease itself anorexia, digestive symptoms, therapeutic procedures, drug treatments and in many cases a lack of knowledge and interest of hospital staff regarding the nutritional status of hospitalized patients.¹ Prior studies have reported that approximately up to 75% of hospitalized patients whose biochemical nutritional markers were normal on admission presented a decrease in one or

Correspondence: Merce Planas Vila.
Avenida Mare de Deu de Montserrat, número 10, 6 piso, puerta 3.
08024 Barcelona (Spain).
E-mail: mplanas.vila@gmail.com

Recibido: 18-X-2010.
Aceptado: 22-X-2010.

more of such markers, indicating the development of malnutrition during their hospital stay.^{2,5}

Hospital malnutrition is associated with delays in recovering from illness, increased morbimortality, and increased in-hospital length as well as related healthcare costs.³⁻⁵

Early nutritional assessment would allow malnutrition to be diagnosed as well as to identify patients needing nutritional therapy.⁶ No ideal nutritional marker exists, but a combination of several single parameters including anthropometric parameters⁷, biochemical data,^{8,9} immunological parameters, functional tests and prognostic scores are available for screening, diagnosis and therapeutic evaluation.¹⁰⁻¹³ Nevertheless prior studies have reported hospital staff paying low attention to inpatients nutritional status screening, therefore making hospital malnutrition prevention an unreachable goal.¹⁴ However, an early nutritional intervention has significant benefits in undernourished patients.¹⁵

Worldwide reports on malnutrition prevalence are high.^{16,17} In Spain, several studies have shown that the prevalence of malnutrition in hospitalized patients ranges between 30% and 50%,^{4,18-20} increasing as the hospital stay lengthens. However, these studies generally refer to single institutions and the true extent of the problem in our country remains unknown, both from a healthcare (prevalence) and an economic (costs) perspective.

In short, hospital malnutrition involves both a lengthening of hospital stays and an increase in associated costs.^{4,5,20} The PREDyCES (PREvalencia de la Desnutrición hospitalaria y Costes asociados en España; Prevalence of hospital malnutrition and associated costs in Spain) study objective is to quantify the prevalence of hospital malnutrition and its associated costs in a nationwide project to increase the knowledge about this condition in our milieu, expecting further knowledge would help to institute measures that ensure early detection and timely treatment of these patients within regular clinical practice.

Study objectives

The main objective of this study is twofold: to determine and analyze the prevalence of hospital malnutrition in Spain and to estimate related costs. Secondary objectives are to estimate the prevalence of malnutrition according to hospital services, diagnosis, and the use and impact of nutritional interventions on hospital malnutrition costs in Spanish hospitals.

Study characteristics

Study design

The study is a cross-sectional, observational, multi-centre study under clinical practice conditions, which will assess the prevalence of hospital malnutrition at both patient admission and discharge. Patients included

went through an anthropometric and biochemical assessment as well as specific malnutrition screening tools using both NRS-2002¹³ and MNA screening tests,¹⁰ within the first 48 hours after admission and at discharge (or at 28 days after admission if hospitalisation duration was longer).

A study extension determined the incidence of complications associated with malnutrition, the excess hospital stay and healthcare costs associated with hospital malnutrition. This extension is based on a nested case and control design within a prospective cohort of patients (a subset of those included in the prevalence study described above). Cases identified consecutively within the cohort correspond to patients presenting malnutrition at hospital admission. Control group were patients without malnutrition either at admission or at any other time until discharge. Controls were individually paired according to main diagnosis, sex and age (± 10 years). Use of resources related to nutritional intervention was recorded at discharge (or at 28 days from admission if discharge was later). Any incremental or additional cost resulting from the difference between cases and controls was considered to be attributable to hospital malnutrition.

Results of the cost study were extrapolated to the overall population with hospital malnutrition according to the prevalence study data, applying a bottom-up approach to estimate the healthcare cost of hospital malnutrition in Spain.

Subjects

Patients were recruited in a consecutive manner during the first 48 hours after admission at different hospital services. Site-specific lists with the number of patients to be recruited at different services were provided, based on the number of discharges during the last year, in order to improve the representativeness of the sample at a hospital level and avoiding unbalanced situations regarding the casemix of recruited patients.

Table I depicts inclusion and exclusion criteria for the PREDyCES® study. All patients included in the study met all inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

Variables and measurements

Study variables were collected online using Data Case Report Forms (CRFs) specifically designed for this study. Three different CRFs were developed for admission, discharge and related costs in the extension subset. Variables recorded include:

- **Patient identification variables:** patient code, inclusion date, admission date, location inside hospital, reason for admission, socio-demographic variables (age, sex, educational background, employment status and type of residence).

Table I
Selection criteria

Inclusion criteria

- Subjects aged 18 years or over.
- Inpatients admitted to hospital before 48 hours when the recruitment is performed.
- Before any study-specific data is collected, appropriate written informed consent (patient or proxy) was obtained.

Exclusion criteria

- Pregnant women.
- Subjects admitted in one of the following services: intensive care unit, obstetrics, dermatology, ophthalmology, short-stay unit, paediatrics, emergency unit, palliative care, burn unit, psychiatry and eating disorders unit.
- Patients unable to collaborate in the study (mental disorder, not willing to participate, difficulties to understand written language).
- Patients with an expected short length of stay (< 48 h).
- Patients with eating disorders (anorexia or bulimia)
- Patients admitted for a weight-loss procedure.

- **Anthropometric variables:** height, weight and body mass index (BMI).
- **Screening methods:** NRS-2002¹³ and MNA.¹⁰
- **Clinical variables:** Patient basic pathology as per ICD-9 classification, concomitant diseases, biochemical parameters, digestive tract alterations, intake of toxic products, and physical activity and drug treatments.
- **Variables referring to the nutritional intervention and associated costs** (only in patients included in the cost study): drugs (antibiotics, iv fluids, albumin, vitamins, oligoelements, other drugs), oral supplements, enteral, peripheral parenteral and central parenteral nutrition, complications related to malnutrition occurring during hospitalization (infectious and non-infectious complications), emergency-room stay in days since admission, in-ward stay since admission, professionals involved during stay (visits/interconsultations) and complementary tests.

Sample size

The sample size for the main prevalence analysis was calculated based on the prevalence of hospital malnutrition in local studies carried out in different hospitals and regions in Spain. Although the actual prevalence is unknown, some regional studies have estimated hospital malnutrition to be present in 23% to 56%.¹⁸ Based on this prevalence, assuming an accuracy of 2.75% and a significance level of 5%, a sample of 1,252 patients was required. With an estimated 25% drop-out and/or invalid CRF rate, the final sample calculated to be included in the study was 1,700 patients.

To estimate the resource use and associated costs, the sample size was based on data indicating that mal-

nutrition involves a 3-4 day increase in hospital stay.^{4,5,20} With these data, a sample of approximately 350 patients (confidence level 95%, strength 90% and replacement 25%) was required.

In order to avoid biased results because of eventual differences of hospital malnutrition according to geographical areas and/or hospital size, 4 geographical areas (North, South, Center and Mediterranean region) and 3 groups of hospitals (less than 200 beds, 200-500 beds and > 500 beds) were identified to select sites included in the study. In Spain, 62% of hospital discharges correspond to only 25% of hospitals. Thus, about 1,000 patients were recruited in big hospitals (> 500 beds), 380 in medium-size hospitals (200-500 beds) and 320 patients were included in small hospitals (< 200 beds).

A subset of participating sites was randomly selected to carry out the costs study, following the same criteria to ensure representativeness.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the socio-demographic and clinical characteristics of the study population was conducted.

Analysis consisted of a descriptive and inferential analysis for the entire sample of all variables included at various levels: benchmarking analysis and aggregate analysis. Benchmarking analysis compared individual hospital results with overall results. Aggregate analysis integrated all patients' data checking for structural variables that could be considered confusing factors (type of center, number of beds, etc.).

The prevalence of hospital malnutrition was calculated as the percentage of patients showing malnutrition at inclusion with respect to the total number of patients included (screened). An alternative measure calculated malnutrition prevalence as the percentage of patients showing malnutrition at inclusion and/or at discharge.

The NRS-2002 questionnaire and the MNA questionnaire were used to assess nutritional status. Information on NRS-2002 and MNA can be found elsewhere.^{13,16}

Assessment of the frequency of use of nutritional interventions was calculated to be the percentage of inpatients with nutritional intervention respect to the total of undernourished patients at the time of inclusion in this study, and with respect to all patients included.

Prevalence rates were stratified according to sex, age group, hospital department, and the existence or not of a nutritional support unit at the hospital. Prevalence rates between strata were compared by means of the Chi-square test. Total cost and average cost per patient associated with hospital malnutrition was calculated based on the amount of healthcare resources that were used and attributed to malnutrition.²¹ Cost variables between services and hospitals were compared by means of the Student's t test and variance analysis (ANOVA). Results were extrapolated to the overall

Appendix I

Participant sites

<i>Centro Sanitario</i>	<i>Investigador</i>	<i>Monitor</i>
Complejo Hospitalario De Especialidades Torrecárdenas	Francisco Moreno Baró	José Luis Esteller Ortiz
Complejo Hospitalario De Cáceres	Fidel J. Enciso Izquierdo	María De Los Desemparados González-Quijano Díaz
Complejo Hospitalario Regional Carlos Haya	Gabriel Oliveira Fuster	Francisca Linares Parrado
Hospital Universitario Insular De Gran Canaria	Fátima La Roche Brier	María Araceli García Nuñez
Hospital Virgen Del Camino	Ana Zugasti Murillo	María Estrella Petrina Jáuregui
Complejo Hospitalario Universitario De Vigo - Hospital Meixoeiro	Mª José Martínez Vázquez	José Manuel Sierra Vaquero
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Julia Ocón Bretón	Laura Sallan Díaz
Complejo Hospitalario Universitario De Albacete	Francisco Botella Romero	Marta Milla Tobarra
Complejo Asistencial De León	María D. Ballesteros Pomar	Alicia Calleja Fernández
Hospital Universitario Ramón Y Cajal	Clotilde Vázquez Martínez	Borja Iglesias Rodríguez
Hospital Universitario 12 De Octubre	Miguel León Sanz	Isabel Higuera Pulgar
Hospital Universitario De Salamanca	Mª Victoria Calvo Hernández	Natalia Ramos Pérez
Hospital General La Mancha Centro	Álvaro García-Manzanares Vázquez De Agredos	Natalia Martínez Amorós
Hospital Universitario Son Dureta	Juan Ramón Urgelés Planella	Maria Teresa Colomar Ferrer
Hospital Universitari Vall D'hebron	Rosa Burgos Peláez	Miguel Giribés Veiga
Hospital Universitario Virgen De La Arrixaca	Mercedes Ferrer Gómez	Lydia Rivera Marco
Hospital Clínico Universitario Valencia	Alfonso Mesejo Arizmendi	Teresa Pedro Font
Hospital Marina Baixa (Vilajoirosa)	Máxima Mateo García	Marta López Peinado
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta	Silvia Mauri Roca	Cristina Planella Farrugia
Hospital Provincial Santa Caterina. Parc Hospitalari Martí I Julià	Emilia De Puig De Cabrera	Magdala Perpinyà Gombau
Hospital De Manacor	Rosa Mª Gastaldo Simeón	Josefina Giménez Castellanos
Hospital Universitario Marqués De Valdecilla	Fco. Javier Ordóñez González	Fabiola Irene Cruz Tamayo
Hospital Del Henares	Raquel Mateo Lobo	Mª Victoria Sanz Lobo
Hospital Universitario Nuestra Señora De Valme	José Antonio Irlés Rocamora	Emilio Bernal López
Hospital Costa Del Sol	Vicente Fauf Felipe	Jimena Abilés
Hospital General D' Igualada	Gracia Enrich Pola	Judit Mayolas Corbella
Hospital Neurotraumatológico. Complejo Hospitalario De Jaén	Mª José Martínez Ramírez	M.ª J. Sánchez Liébana/Mercedes Fernández Quesada
Hospital San Agustín De Linares	Juan Bautista Molina Soria	Sonia Eva Suez Espejo
Hospital San Juan De Alicante	Carmen Ballesta Sánchez	Ester Santoro Sánchez
Hospital Sierrallana	Coral Montalbán Carrasco	José Mª Castillo Otí
Hospital Comarcal D'inca	José Moreira Socias	Begoña Alonso Zulueta

population according to the malnutrition prevalence data obtained in this study using a bottom-up approach.

Study organisation and planning

The board of the Spanish Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE) formed a Scientific Committee responsible for the design and supervision of the whole project. The Scientific Committee prepared the study protocol and CRF and supervised recruitment, and training of health professionals involved in data collection. This study was approved by La Paz University Hospital Ethics Committee, in Madrid.

Participating hospitals

A random sample of 31 hospitals belonging to the National Health System were selected from the directory of hospitals of the Ministry of Health. Hospitals invited to participate that did not accept were replaced by another with similar characteristics as described above. Final participating sites with corresponding investigators and research assistants are shown in appendix 1.

Study investigators and research assistants (RA)

Site investigators were medical doctors in all hospitals, working at the Clinical Nutrition Unit, (when available) and were responsible for recruitment and data collection procedures. For each site, RAs (mostly nurses end/or nutritionists) were recruited and trained, so that study procedures would be correctly undertaken. Two one-day workshops (Madrid and Barcelona) were carried out to train study research assistants in order to ensure that patients' selection criteria, anthropometric measurements and screening methods were performed under homogeneous criteria. Training was carried out by two members of the Scientific Committee (MP and JA) and the research assistants (RAs) coordinator.

Field work: data collection and monitoring

As mentioned above Study Investigators were responsible for recruitment and data collection carried out by site-specific RAs, including patients' informed consent document. eCRF was published in a website with restricted access, and made available to all study

investigators and RAs using center-specific login data. The same website was used to provide the RA and study investigators with real-time data on patient's and study documentation.

A call center was set-up with two main purposes: first to help RAs with eCRF operation problems and minor technical questions regarding data collection that were directly solved by trained staff from a local CRO, whilst questions regarding data interpretation –anthropometric/nutrition or other clinical issues- were derived to the RA Coordinator; second was as well to help ensure that study procedures were followed by all participating sites.

Final comment

The PREdYCES® study was an ambitious, nationwide project aimed to assess the prevalence and economic impact of hospital malnutrition in the Spanish National Health System. Some study characteristics make this project unique and challenging: a) It was the first study of these characteristics carried out in a representative sample of hospitals of Spain; b) although NRS2002 has been chosen as the gold standard to measure hospital malnutrition for the main study objective, additional screening methods (like MNA) and other nutrition indicators were used in all patients included; c) sampling methods and the national representativeness of the participating sites will provide valuable information on the economic consequences of hospital malnutrition at a national level, avoiding hospital-specific results that although very useful at a local level, may not give a reliable estimate of the global burden of the disease.

It is acknowledged that the Spanish National Health System, among others, lacks of relevant information for decision making and implementation of health programmes at different levels.²² The results of the PREdYCES® study should provide with valuable information on the health and socio-economic magnitude of hospital malnutrition in Spain.

Acknowledgments

Economic support for this study came from an unrestricted grant from Nestlé Healthcare Nutrition, S. A. We are grateful to all managing directors, site investigators and research assistants of participating sites for their collaboration. All authors have significantly contributed to this paper and agreed with the present version of the manuscript. Krysmarú Araujo made invaluable contributions in her review of the manuscript.

References

- Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002; 21: 461-8.
- Hoffer JL. Clinical nutrition: protein-energy malnutrition in the patient. *CMAJ* 2001; 165: 1345-9.
- Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-9.
- De Luis D, López Guzmán A. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 556-60.
- Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Puiggros C, Casanelles JM et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004; 23: 1016-24.
- Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 347-69.
- Naber TH, Schermer T, De Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruimel JW et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1232-9.
- Celaya Pérez S. Tratado de nutrición artificial. Madrid: Aula Médica; 1998.
- Farré R, Frassetto I, Ibor J. Complicaciones postoperatorias en pacientes malnutridos: impacto económico y valor predictivo de algunos indicadores nutricionales. *Nutr Hosp* 1998; 13: 233-9.
- Guigoz Y. The mini nutritional assessment (MNA) review of the literature - what does it tell us? *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2006; 10: 466-87.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366-72.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-36.
- McWhirter JP y Pennington CR: Incidence and recognition of malnutrition in hospitals. *BMJ* 1994; 308: 945-948.
- Tucker HN, Miguel SG. Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev* 1996; 54: 111-21.
- Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 975-8.
- Kyle UG, Schneider SM, Pirlich M, Lochs H, Hebuterne X, Pichard C. Does nutritional risk, as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. *Clin Nutr* 2005; 24: 516-24.
- De Ulibarri JJ, Picón MJ, García E, Mancha A. Detección precoz y control de malnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2002; 17: 139-46.
- Martínez-Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, López Sierra A, Morales Gorria MJ, Cal Bouzon S, Castro Núñez J et al. Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59: 938-946.
- Pérez de la Cruz A, Lobo Tamer G, Orduna Espinosa R, Mellado Pastor C, Aguayo de Hoyos E, Ruiz López MD. [Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 201-6.
- Gisbert R y Brosa M. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud. Oblique Consulting, Barcelona 2010 (Spanish Health costs database eSalud).
- Asociación de Economía de la Salud. Aportaciones al diagnóstico sobre el SNS español para un Pacto por la Sanidad. Barcelona Dic 2008. http://www.aes.es/documentos_aes.php [Accedido en febrero de 2009].

Original

Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad

M.^a J. Aguilar Cordero¹, E. González Jiménez¹, J. Sánchez Perona², C. A. Padilla López³, J. Álvarez Ferré³, N. Mur Villar³ y F. Rivas García⁴

¹Departamento de Enfermería. Universidad de Granada. ²Instituto de la Grasa. Sevilla. ³Grupo de Investigación CTS 367. Junta de Andalucía. ⁴Área de Salud. Ayuntamiento de Guadix. Granada. España.

Resumen

El exceso de peso corporal de la población ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a calificarlo como epidemia global. La prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en España se sitúa entre las más elevadas del continente europeo, y es aún superior en Andalucía. Las consecuencias para la salud de los niños no son tan evidentes como en los adultos, pero la obesidad infantil se está asociando con patologías que se creían eran sólo padecidas por los adultos, tales como el síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es el factor de riesgo más importante en sujetos con obesidad severa, que junto con la obesidad visceral, exacerbaban la trigliceridemia postprandial, lo que incrementa el riesgo cardiovascular. Sin embargo y a nuestro entender, este fenómeno no ha sido debidamente estudiado por el momento en la población infantil. Las propiedades cardiosaludables del aceite de oliva, el ingrediente principal de la Dieta Mediterránea, han sido sobradamente puestas de manifiesto, que incluyen un mejor patrón lipídico postprandial. En este contexto, el objetivo de este estudio es determinar los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre parámetros lipídicos postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio cuasi experimental prospectivo multicéntrico, que compara los beneficios de una intervención dietética en una sola comida de tipo mediterráneo en el metabolismo lipídico postprandial en sujetos en edades preadolescentes (10-14 años) afectados por obesidad o sobrepeso (grupo estudio), con respecto a los sujetos normopeso (grupo control). Los resultados permiten ampliar el conocimiento sobre la fisiopatología de la obesidad de los niños y contribuir a las recomendaciones dietéticas para el mantenimiento

THE GUADIX STUDY OF THE EFFECTS OF A MEDITERRANEAN-DIET BREAKFAST ON THE POSTPRANDIAL LIPID PARAMETERS OF OVERWEIGHT AND OBESE PRE-ADOLESCENTS

Abstract

The excess weight that characterizes much of the population of the world today has led the World Health Organization to declare a obesity pandemic. The number of overweight and obese children in Spain is among the highest in Europe, and this number is even higher in Andalusia. The health consequences of excess weight for children are not as evident as for adults. However, child obesity is now being associated with pathologies, such as the metabolic syndrome, which were previously believed to be only found in adults. Resistance to insulin is an important risk factor in subjects with severe obesity, which along with visceral obesity, make postprandial triglyceridemia more severe. This increases cardiovascular risk. However, in our opinion, this phenomenon has not been adequately studied in children. The heart-healthy properties of olive oil, the main ingredient of the Mediterranean diet, have been clearly highlighted in various studies. These properties include an improved postprandial lipid pattern.

In this context, the objective of this study was to determine the effects of a Mediterranean-diet breakfast on the postprandial lipid parameters in a study group of overweight and obese preadolescents (age 10-14) in comparison to a control group of subjects with no weight problems. The results obtained provide greater knowledge of the physiopathology of child obesity and contribute to the elaboration of dietary recommendations for the maintenance of child health. Additionally, our results give information regarding the development of atherogenesis during the postprandial period, which can begin at a very early age.

(Nutr Hosp. 2010;25:1025-1033)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5049

Key words: *Excess weight. Preadolescent obesity. Mediterranean diet. The Guadix study.*

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Escuela Universitaria de Ciencia de la Salud.
Avda. Madrid, s/n.
18012 Granada (España).
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 6-VII-2010.
Aceptado: 7-IX-2010.

de la población infantil. Más aún, aportan información sobre el desarrollo de aterogénesis durante el periodo postprandial, que puede comenzar a edades tan tempranas.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:1025-1033)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.5049

Palabras clave: *Sobrepeso. Obesidad en el preadolescente. Desayuno mediterráneo. "Estudio Guadix".*

Antecedentes

El exceso de peso corporal es uno de los desafíos globales para la salud pública más preocupantes del siglo XXI, especialmente para la zona europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), puesto que la prevalencia de la obesidad se ha triplicado en las últimas dos décadas¹. Este alarmante incremento ha llevado a la OMS a calificar el fenómeno de la obesidad como epidemia global². La tasa anual de incremento de la obesidad en la infancia ha crecido de forma sostenida en esta parte del mundo. Según la "International Obesity Task Force" (IOTF), la prevalencia en Europa de sobrepeso de los niños de 7 a 11 años oscila entre el 10 y el 35% y en adolescentes entre el 9 y 23%. Aunque no se tienen datos precisos, se considera que en el año 2010 habrá 150 millones de adultos y 15 millones de niños obesos en Europa, con la tasa infantil más elevada (40%) en los países ribereños del Mediterráneo. Esa prevalencia de sobrepeso y obesidad para España se sitúa entre las más elevadas de nuestro continente.

El estudio Enkid, llevado a cabo en 1998-2000, reveló que la prevalencia de obesidad infantil en España era del 6,3% y la de sobrepeso del 18,1%³. De entre las comunidades autónomas españolas, Andalucía y Canarias presentan los mayores valores de prevalencia de obesidad, tanto en el adulto, como en el niño. De acuerdo con el referido estudio, el 8,1% de los participantes andaluces del estudio eran obesos, mientras que el 27,3% presentaban sobrepeso.

Las consecuencias para la salud de los niños no son tan evidentes como en los adultos, pero la obesidad infantil se ha asociado con factores de riesgo para enfermedades, como las cardiovasculares, la diabetes, los problemas ortopédicos y ciertos desórdenes mentales. Un alto Índice de Masa Corporal (IMC) en la adolescencia puede predecir una elevada mortalidad en la edad adulta, así como altas tasas de enfermedades cardiovasculares, incluso si se pierde el exceso de peso⁴.

Muchas patologías relacionadas con la obesidad, que se estimaban como características de los adultos, se pueden apreciar ahora en los niños, como, por ejemplo, el "síndrome metabólico"⁵. La hipertrigliceridemia atribuible al incremento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) es la alteración metabólica más invariable en la obesidad⁶. Recientemente, dos grandes estudios prospectivos a largo plazo mostraron que la trigliceridemia postprandial puede ser superior a la trigliceridemia en ayuno para la predicción del riesgo cardiovascular^{7,8}. Sin embargo, por el momento eso no se ha demostrado en

poblaciones infantiles y juveniles. Los sujetos obesos tienen una respuesta triglicéridica postprandial más elevada, y muestran una tasa de aclaramiento de TRL más lenta⁹. La acumulación plasmática de TRL supone un mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis, porque existe una mayor probabilidad de interaccionar con macrófagos y de formar células espumosas¹⁰.

El sobrepeso y la obesidad son difícilmente reversibles después de haberse establecido por largo tiempo. El ambiente "obesogénico" (abundancia y precio de los alimentos, tamaño de las porciones, presión social para el consumo, marketing de alimentos, reducido espacio para el ejercicio físico, etc.) está frecuente y directamente ligados con la población infantil y adolescente, lo que dificulta una elección más saludable. Las dietas poco saludables y la escasa actividad física son los mayores contribuyentes al exceso de peso y a la obesidad infantil, por lo que las estrategias de tratamiento deben enfocarse hacia una adecuada formación en alimentación y salud, así como a la práctica de ejercicio físico. El estudio Enkid cuantificó que el 8,2% de la población infantil y juvenil no toma desayuno y, entre quienes sí lo hacen, predominan los productos lácteos, los cereales y la bollería¹¹.

Sólo el 3,3% de los niños incluidos en el estudio tomaba fruta en el desayuno. Los niños con sobrepeso comen menos en el desayuno y más en la cena y suelen presentar un perfil energético desequilibrado en la composición de todas las comidas diarias. Por el contrario, los menores que reciben un desayuno completo presentan tasas de obesidad más bajas. La primera colación del día contribuye al equilibrio nutricional de la alimentación y asegura una mejor distribución del consumo energético total.

Hoy en día, la Dieta Mediterránea es probablemente el patrón dietético y nutricional más difundido, tanto entre la comunidad científica, como entre los consumidores del mundo desarrollado. Muchos de los beneficios de esa ya célebre dieta se han atribuido a su elevado contenido en ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y vitaminas.

El aceite de oliva es uno de los elementos más emblemáticos de esta dieta y sus efectos beneficiosos se han relacionado con su alto contenido en AGM (entre ellos, el ácido oleico), así como en los componentes menores presentes en el aceite de oliva virgen¹². En ensayos clínicos de carácter aleatorio, una intervención con Dieta Mediterránea o con algunos de sus principales componentes, ha podido reducir la presión arterial en pacientes hipertensos¹³ y mejorar el perfil lipídico¹⁴ y la función endotelial en sujetos hipercolesterolémicos¹⁵.

Como resultado de investigaciones realizadas en el Instituto de la Grasa (dependiente del CSIC), se ha registrado comercialmente el aceite "Cardioliva", cuya patente ha sido adquirida por Exxentia-Puleva Biotech S. A., y va a ser comercializado por Oleícola El Tejar S.C.A. Se trata de un aceite de oliva virgen extra obtenido de la segunda extracción, con concentraciones aproximadas de los compuestos con actividad antiinflamatoria de 300 ppm para el eritrodiol y 600 ppm para los ácidos triterpénicos (oleanólico y maslínico). La funcionalidad de este aceite ha sido evaluada en estudios anteriores llevados a cabo en el citado instituto; se apreció su actividad vasodilatadora y antiaterogénica, ya que las TRL postprandiales, CM y VLDL, procedentes de la ingesta de este aceite, modulan la formación de células espumosas en uno de los procesos iniciales de la aterogénesis.

Además de los problemas de salud para las personas obesas, el exceso de peso impone una carga económica a la sociedad, a través de los costes médicos para el tratamiento de las enfermedades asociadas, la reducción de la productividad debida al absentismo laboral y a una muerte prematura, además de otros problemas psicológicos y un sensible detrimento en la calidad de vida. Por el momento, no existen datos sobre el impacto económico de la obesidad infantil, que debe ser valorado en la próxima generación¹⁶. En este marco, la Junta de Andalucía puso en marcha el Plan Integral de Obesidad Infantil 2007-2012 con el objeto de frenar la tendencia ascendente de las tasas de obesidad infantil en Andalucía, a corto plazo, e invertirla, a medio plazo.

Objetivos

El objetivo global de este estudio es determinar el efecto de dos desayunos, uno de tipo mediterráneo y otro occidental sobre los parámetros lipídicos postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad.

Este objetivo se alcanza mediante la consecución de los siguientes objetivos parciales:

1. Valorar la influencia de una carga lipídica sobre el metabolismo lipídico postprandial e inflamación vascular en niños obesos frente a un grupo control de normopesos.
2. Determinar los efectos diferenciales de un desayuno de tipo mediterráneo frente a un desayuno occidental en el metabolismo lipídico postprandial de los sujetos objeto del estudio.

Metodología y plan de trabajo

Como parámetros de valoración del estudio, se han medido las composiciones lipídicas en sueros, marcadores de inflamación, estructuras de la membrana plasmática y su composición fosfolipídica en eritrocitos. Además, se han aislado lipoproteínas ricas en triglicé-

dos postprandiales, que son completamente caracterizadas y se estudia su interacción con células implicadas en el desarrollo de la aterosclerosis, como son los macrófagos y los hepatocitos.

Parámetros de valoración

Características basales de los voluntarios

- 1) Antropométricas: Se evalúa la obesidad de los niños mediante el cálculo de su Índice de Masa Corporal (IMC), tal y como se describe más adelante.
- 2) Hábitos alimentarios.
- 3) Presión arterial sistólica y diastólica.
- 4) Determinaciones Bioquímicas: Otros marcadores que también se utilizan para el diagnóstico del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina son las concentraciones de glucosa e insulina, el índice HOMA (homeostasis model assessment) y las alteraciones del metabolismo lipídico: colesterol, carnitina, ceruloplasmina, ácidos grasos poliinsaturados libres, triglicéridos, LDL-colesterol, HDL-colesterol, las apolipoproteínas A y B y lipoproteína (a), cuya concentración es un factor de riesgo en la población general, que recientemente se está asociando con la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, la trigliceridemia postprandial y la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos en plasma.
- 5) Marcadores de inflamación: Puesto que la obesidad se considera un estado inflamatorio crónico de bajo nivel, se determinan las concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación como moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, p-selectina), citoquinas (IL-6, IL-1 β , TNF α), proteína C reactiva y adipocinas como la adiponectina y la leptina.

Parámetros medibles durante el periodo postprandial

Se efectúan extracciones de sangre a las 0 (basal) y a las 2 y 4 horas, tras la ingesta de las comidas de estudios. A las 2 y a las 4 horas son a las que se espera encontrar, respectivamente, la mayor y la menor concentración de TG durante el periodo postprandial.

- 1) Determinaciones bioquímicas (ver basal).
- 2) Marcadores de inflamación (ver basal).
- 3) Ácidos grasos libres en suero.

Con tal fin, se han implicado las siguientes instituciones y empresas: Hospital Clínico San Cecilio (Granada), Instituto de la Grasa CSIC (Sevilla), Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Institute of Brain Chemistry and human Nutrition (Lon-

don Metropolitan University, Londres, Reino Unido), Universidad de las Islas Baleares (Palma de Mallorca), Ayuntamiento de Guadix (Granada) y Biovan I+D+i S. L. y Oleícola El Tejar S. C. A.

Hipótesis de trabajo

Existe el antecedente de estudios en los que la dieta mediterránea tiene efectos beneficiosos en el metabolismo lipídico postprandial. Se espera lograr en el presente estudio un 90% de efectos beneficiosos en este metabolismo, mediante la ingesta de un desayuno de tipo mediterráneo.

Diseño

Se realiza un estudio cuasi experimental prospectivo multicéntrico en la ciudad de Guadix, que compara los beneficios de una intervención dietética en dos desayunos, uno de tipo mediterráneo y otro occidental, con un intervalo entre ellos de 15 días, en el metabolismo lipídico postprandial de los sujetos en edad preadolescente (10-14 años) afectados por obesidad o sobrepeso (grupo estudio) con respecto a los sujetos normopeso (grupo control) en el periodo de tiempo comprendido 2009- 2010. Para la inclusión en cada uno de los grupos se aplica un muestreo aleatorio estratificado. El grupo estudio (GE) lo integran 15 preadolescentes con sobrepeso y obesidad y el grupo control (GC) lo integran otros 15 preadolescentes normopeso.

Se lleva a cabo una intervención dietética del desayuno, que se administra a primera hora de la mañana, con los sujetos en ayunas desde la noche anterior (al menos 10h) y a cada uno de los grupos (Estudio y Control) que conforman la investigación. Se han establecido el “Desayuno Mediterráneo” y el “Desayuno Occidental” (ver apartado descripción de los desayunos del estudio). Para evaluar el estado metabólico postprandial después de la intervención dietética y comparar el efecto de dos grasas dietéticas distintas en el contexto de un desayuno, se extraen las muestras de sangre correspondientes (Ver protocolo de actuación). Las diferencias entre los desayunos mediterráneo y occidental serán de 15 días y se realizarán en condiciones basales idénticas.

Sujetos

30 sujetos preadolescentes (10-14 años) que serán seleccionados aleatoriamente en centros educativos de la ciudad de Guadix.

Grupos

Los niños se distribuyen en dos grupos:

- Grupo Estudio: Niños y niñas obesos (15).
- Grupo Control: Niños y niñas normopesos (control, 15).

Según las recomendaciones del Plan Integral Andaluz de Obesidad Infantil 2007-2012, en cuanto se refiere a la investigación, la definición de obesidad y sobrepeso en la infancia y la adolescencia se efectúa en función de las cifras de IMC relacionadas con la edad y el sexo. Siguiendo las recomendaciones de la OMS, se utilizan como referencia las tablas del National Center for Health Statistics, en colaboración con el nacional Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Se establecen criterios de inclusión/exclusión apropiados para la participación en el estudio. Todos los ensayos se llevan a cabo de acuerdo con los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa y de la Declaración Universal de la UNESCO. Para ello, se ha elaborado un protocolo de análisis para el estudio de humanos que ha sido sometido a la consideración del Comité de Bioética de la Universidad de Granada. Los tutores legales de los sujetos voluntarios muestran su consentimiento escrito a este protocolo, después de ser convenientemente informados, tanto verbalmente como por escrito.

Descripción de los desayunos del estudio

Serán administrados a primera hora de la mañana; los sujetos deben estar en ayunas desde la noche anterior (al menos 10 h).

El “Desayuno Mediterráneo” y el “Desayuno Occidental” tienen la siguiente composición:

1. Desayuno Mediterráneo: Cardioliva, pan, tomate, zumo de frutas, leche desnatada.
2. Desayuno Occidental (rico en ácidos grasos saturados): Mantequilla, pan, leche con cacao.

La cantidad de grasa administrada en los dos desayunos es el equivalente a 0,75 g por kg. de peso. Para un peso medio de 40 kg, serán precisos, aproximadamente, 30 g de grasa. Las dos comidas son isocalóricas y al menos el 90% de la grasa está completamente caracterizada.

Caracterización de la grasa

La empresa Oleícola El Tejar S.C.A. aporta el aceite registrado como “Cardioliva” y se encarga de su completa caracterización. En dicho aceite se han determinado los ácidos grasos, las especies moleculares de triglicéridos y componentes minoritarios, como compuestos fenólicos, escualeno, esteroides, tocoferoles y compuestos terpenoides. En la mantequilla, lo que se analiza son ácidos grasos, triglicéridos, vitaminas liposolubles y esteroides, incluido el colesterol.

METODOLOGIA DEL ESTUDIO GUADIX SOBRE UN DESAYUNO DE TIPO MEDITERRANEO SOBRE PARAMETROS LIPIDICOS POSTPRANDIALES EN PREADOLESCENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

(PROTOCOLO DE ACTUACIÓN)

Este estudio se lleva a cabo durante un curso académico completo en el que se toman todas las medidas antropométricas y se realiza una valoración del niño en lo que se refiere a sus costumbres sobre la dieta, la actividad física y las costumbres familiares. Una vez detectado el alto índice de sobrepeso y obesidad de los niños y adolescentes, se efectúa el estudio para comprobar la influencia de los diferentes tipos de desayuno en los lípidos postprandiales. Las extracciones de sangre se hacen con 15 días de diferencias entre los desayunos mediterráneo y occidental y en condiciones basales idénticas.

NOMBRE DEL MENOR _____ EDAD _____

1. DATOS DE LOS PADRES

Nombres y Apellidos _____
Edad _____

2. ANTECEDENTES FAMILIARES

Obesidad _____ Sobrepeso _____ Diabetes _____ Hipertensión _____
Otras enfermedades _____

2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso _____ Talla _____

PERÍMETROS:

Braquial _____ Abdominal _____ Cadera _____

PLIEGUES CUTÁNEOS:

Bicipital _____ Tricipital _____ Subescapular _____ Suprailíaco _____
Muslo _____ Pantorrilla _____

3. EXTRACCIÓN DE SANGRE:

Los voluntarios deben estar en ayunas desde la cena del día anterior (la cena no debe ser copiosa ni grasa, y a ser posible antes de las 21.00).

Firma del consentimiento informado por los padres/tutores legales de los voluntarios. Algunos padres lo hicieron el mismo día antes de la extracción.

- Colocar el catéter Abbocath.
- Extracción basal: tubos Vacutainer con separador de silicona.
 - 1 tubo para bioquímica (3-4 ml)
 - 1 tubo para PLP (3-4 ml)
 - 2 tubos para factores de inflamación. (3-4 ml, 6-8)
 - 4 tubos (4 x 9-10 ml, 36-40 ml)
 - Total: 48-56 ml.**
- Administrar el desayuno (mediterráneo u occidental).
- Extracciones a las 2 y 4 horas.
 - 1 tubo para bioquímica (3-4 ml)
 - 1 tubo para PLP (3-4 ml)
 - 2 tubos para factores de inflamación. (3-4 ml)
 - 4 tubos (4 x 9-10 ml) a cada hora (72-80 ml)
 - Total: 84-96 ml.**
- Total de sangre extraída: 132-178 ml
- Dejar los tubos a temperatura ambiente, al menos 30 minutos antes de centrifugar.
- Material: Tubos de extracción Vacutainer, abbocaths, agujas, portatubos, algodón, alcohol, esparadrapo, gasas, gradilla....

5. ADMINISTRACIÓN DE DESAYUNOS

Aleatorizado y cruzado. Todos los voluntarios se distribuyen, de forma aleatoria, en 2 grupos (mediterráneo y occidental) para la toma del desayuno. La intervención se ha realizado en dos etapas, con 2 semanas de diferencia entre ellas. En cada etapa se administró un desayuno, un día mediterráneo, y el otro occidental.

- Desayuno Mediterráneo (composición en archivo. Esquema trabajo.):
Aceite (0,75 g/kg peso corporal, para 40 kg son 30g de aceite).
Tomate natural triturado (20g)
Pan de molde light (3 rebanadas por voluntario).
Zumo de frutas (250 ml).
1 vaso de leche desnatada (200 ml).
- Desayuno Occidental (composición en archivo. Esquema trabajo.xls):
Mantequilla (no margarina) (0,75 g/kg peso corporal, para 40 kg son 30g de mantequilla).
Pan de molde light (3 rebanadas por voluntario, tostado).
1 vaso de leche entera (200 ml) con cacao (20 g).
- Otro material: vasos, balanza, cubiertos, tupperwares, tostador.

4. OBTENCIÓN DE SUERO

- Centrifugar los tubos (3000-4000 rpm, 8 min, Tª ambiente).
- Trasvasar el suero a tubos.
- Añadir inhibidores de proteasas y antibióticos:
PMSF: 10 mM L por cada ml suero. □ (isopropanol). Añadir 1 L por cada ml suero. □ NaN₃: 1M. Añadir 1 L por cada ml suero. □ Aprotinina: 0.5 mg/ml. Añadir 1
- Alicuotar el plasma en volúmenes de 4-4.5 ml.
- Refrigerar a 4°C o congelar a -20°C o -80 °C
- En caso de refrigerarlos, deben estar en su destino en los 3 días subsiguientes.
Material: Centrifuga, tubos grandes (10 ml), inhibidores y antibióticos, cajas para la congelación.

5. COMPOSICIÓN DE LOS DESAYUNOS

La composición se describe según datos reflejados en las etiquetas y el aceite analizado.

g/100 g	Desayuno Mediterráneo	Desayuno Occidental
Energía (kcal)	607	606
Proteínas	15	16
Hidratos de Carbono	62	56
Azúcar	36	28
Grasas	32	35
• Saturadas	5	22
• Monoinsaturadas	24	10
• Poliinsaturadas	3	1
• Colesterol	0	112
Fibra		

6. DOCUMENTACIÓN

- Consentimiento para participar en el proyecto, con la información sobre el mismo.
- Preparar la documentación para las gratificaciones: Modelo de pagos para firmar y fotocopia del DNI.

Resultados esperados, difusión y explotación

Se espera encontrar un retardo en el aclaramiento plasmático de triglicéridos (TG) en niños obesos, incluyendo alteraciones en la composición lipoproteica, tales como un menor tamaño, menor ratio TG/Apo B y mayor contenido de colesterol plasmático. Asimismo, se cuenta con obtener un mayor estado de inflamación subyacente en el periodo postprandial de los niños obesos, en comparación con controles; pero, al mismo tiempo, también se evidencia que ese estado se puede normalizar por medio de un desayuno de tipo mediterráneo.

Estos resultados permitirán generar un mayor conocimiento de la fisiopatología de la obesidad infantil y contribuir a las recomendaciones para el mantenimiento de un peso equilibrado en esa población. Los resultados mostrarán hasta qué punto el metabolismo lipídico postprandial se encuentra alterado a causa de la obesidad y que el desarrollo de aterogénesis puede comenzar a edades tan tempranas como los 10-14 años, siempre que existan alteraciones fisiológicas debidas a esa obesidad. Estos datos deberán llamar la atención de las autoridades sanitarias y poner de manifiesto la

necesidad de insistir, desde los servicios sanitarios, en la adopción de la dieta mediterránea desde edades muy tempranas, con el fin de evitar el desarrollo de la hipertensión a medio y a largo plazo.

El proyecto se enmarca en el Plan Integral de Obesidad Infantil 2007-2012, de la Junta de Andalucía, que tiene por objetivo frenar la tendencia ascendente de la tasa de obesidad infantil en Andalucía, a corto plazo, y llegar a invertirla a medio plazo. La participación del Ayuntamiento de Guadix (Granada) en el estudio garantiza la implicación de las instituciones locales en proyectos de investigación científica, y, por tanto, el acercamiento de los resultados obtenidos en la investigación a la población directamente afectada. Las autoridades locales se ha caracterizado por su gran interés en la problemática de la obesidad infantil, al adoptar la Estrategia NAOS al ámbito local; para ello que inició la Estrategia Municipal para la Promoción de la Alimentación Saludable, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (EMPASAFO). Finalmente, el proyecto cuenta con el apoyo expreso de la AESAN, propulsora de la Estrategia NAOS para la prevención de la obesidad infantil. Ese apoyo garantiza la difusión de resultados a través de la referida estrategia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información para el participante y su familia

Título del proyecto: *“Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre parámetros lipídicos postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad.”*

Objetivo: Determinar el efecto de un desayuno de tipo mediterráneo sobre parámetros lipídicos postprandiales de preadolescentes con sobrepeso y obesidad.

Metodología: El día del estudio deben estar en ayunas y permanecer toda la mañana en el centro donde se les extrae la sangre; los menores están acompañados en todo momento por profesionales sanitarios y se les informa puntualmente y en todo momento de los procedimientos que soportarán. De igual manera, están presentes unos jóvenes animadores socio culturales, que les hacen más grata su estancia. Se llevan a cabo extracciones sanguíneas (150-180 mL en total), 15 min antes (basal) y a las 2 y 4 horas después de la ingesta de un desayuno de tipo mediterráneo o un desayuno de tipo occidental. Se separa el plasma sanguíneo y sus quilomicrones y se determina su composición lipídica. El acceso a la vena se aborda mediante punción con un catéter Abbocath®-T al que se le adapta una válvula Smartsite TM (Ivac®, Spec-Sets®) y un sistema Vacutainer® para tubos estériles Hemo-gard® con separador de silicona.

No se esperan acontecimientos.

La participación es voluntaria, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación participante-investigador. Las personas que tienen acceso a los datos del voluntario son la Dra. María José Aguilar Cordero (en calidad de Investigadora Principal/Responsable) y el Dr. Javier Sánchez Perona, quienes mantendrán en todo momento una absoluta confidencialidad.

Otros aspectos del procedimiento que puedan acarrear dudas o preguntas por el participante, pueden consultarse antes, durante o después de la intervención dietética.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del proyecto: “*Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre parámetros lipídicos postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad.*”

YO,

con NIF número , como tutor legal del menor

DECLARO

Que he leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con Dña. María José Aguilar Cordero y D. Javier Sánchez Perona.

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firmado:

Referencias

1. Branca F, Nikogosian H, and Lobstein T. (eds.). The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response, EURO, 2007.
2. James WPT, Jackson-Leach R, Mhurchu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby NJ, Nishida C, Rodgers A. Overweight and obesity (high body mass index). En: Comparative quantification of health risks: global and regional burden of diseases attributable to selected major risk factors. Volume 1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL (eds.). World Health Organization, Geneva, 2004: pp: 497-596.
3. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra-Santana P, Peña-Quintana L. [Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (19): 725-732.
4. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101 (3 Pt 2): 518-525.
5. McGinnis JM, Gootman JA, Kraak VI, eds. Food marketing to children and youth: threat or opportunity? National Academies Press, Washington, D.C., 2006.
6. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive

- protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48: 877-883.
7. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298 (3): 309-316.
 8. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298 (3): 299-308.
 9. Martins IJ, Redgrave TG. Obesity and post-prandial lipid metabolism. Feast or famine? *J Nutr Biochem* 2004; 15 (3): 130-41.
 10. Botham KM, Bravo E, Elliott J, Wheeler-Jones CP. Direct interaction of dietary lipids carried in chylomicron remnants with cells of the artery wall: implications for atherosclerosis development. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (28): 3681-3695.
 11. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Ribas L, Serra-Majem L. Socio-demographic and lifestyle determinants of food patterns in Spanish children and adolescents: the enKid study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Supl. 1): S40-S44.
 12. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337 (21): 1491-1499.
 13. Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004; 23 (5): 1113-1121.
 14. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, Laguna JC, Ros E. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 538-546.
 15. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, Marín C, Gómez P, Jimenez-Perepérez J, Ordovás JM, Pérez-Jiménez F. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134 (12): 1115-1159.
 16. US Preventive Services Task Force. Screening and interventions for overweight in children and adolescents: recommendation statement. *Pediatrics* 2005; 116: 205-209.

Caso clínico

Wernicke's encephalopathy induced by total parental nutrition

J. T. Sequeira Lopes da Silva¹, R. Almaraz Velarde², F. Olgado Ferrero¹, M. Robles Marcos²,
D. Pérez Civantos², J. M. Ramírez Moreno³, L. M. Luengo Pérez⁴

¹Servicio de Medicina Interna. ²Unidad de Cuidados Intensivos. ³Servicio de Neurología. ⁴Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España.

Abstract

Wernicke's encephalopathy is an acute neurological syndrome due to thiamine deficiency, which is characterized by a typical triad of mental status changes, oculomotor dysfunction and ataxia. Despite the fact that Wernicke's encephalopathy, in developed countries, is frequently associated with chronic alcoholism, there have been a number of published cases associating this encephalopathy with parenteral feeding without vitamin supplementation. Diagnosis is primarily a clinical one, and can be supported by laboratory tests and imaging studies; treatment should start as soon as possible, for the morbidity and mortality (almost 20%) associated with this syndrome is high. Thiamine supplementation, along with other vitamins, is recommended for patients in risk of developing this syndrome.

(Nutr Hosp. 2010;25:1034-1036)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4937

Key words: *Wernicke's encephalopathy. Total parenteral nutrition. Thiamine deficiency.*

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

Resumen

La Encefalopatía de Wernicke es un síndrome neurológico de instauración aguda secundario a un déficit de tiamina y que se caracteriza por una típica tríada de alteración del nivel de conciencia, disfunción oculomotora y marcha atáxica. Aunque la causa más frecuente de Wernicke en nuestro medio sea el alcoholismo crónico, varios casos han sido descritos en enfermos con nutrición parenteral total sin aporte vitamínico. El diagnóstico es principalmente clínico, apoyándose en pruebas analíticas y de neuroimagen, recomendándose empezar el tratamiento con tiamina lo más precozmente posible, dada la alta morbilidad y la alta mortalidad (de casi 20%), que se asocian a esta encefalopatía. La suplementación dietética con tiamina y otras vitaminas está indicada en todos los individuos en riesgo de desarrollar este síndrome.

(Nutr Hosp. 2010;25:1034-1036)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4937

Palabras clave: *Encefalopatía de Wernicke. Nutrición parenteral total. Déficit de tiamina.*

Introduction

Wernicke's encephalopathy (WE) is an acute neuropsychiatric syndrome that results from thiamine (vitamin B1) deficiency and that is characterized by a triad of mental-status changes, oculomotor dysfunction

and ataxia.¹ In recent years, although our knowledge of the predisposition factors and clinical settings associated with this syndrome has increased, it has been proven that many cases go undiagnosed. Due to its high morbi-mortality, diagnosis and treatment should be made as soon as possible. The authors report the case of a 28-year-old man that during prolonged total parenteral nutrition (TPN), due to a bleeding ulcer which required surgery in different occasions, developed a WE, with substantial improvement when intravenous thiamine was administered.

Case report

A 28-year-old man without any relevant medical history was admitted in our Intensive Care Unit with

Correspondence: José Tiago Sequeira Lopes da Silva
Servicio de Medicina Interna
Hospital Infanta Cristina
Avenida de Elvas, s/n.
06006 Badajoz, España
E-mail: j.tiago.silva@hotmail.com

Recibido: 3-VIII-2010.
1ª Revisión: 2-IX-2010.
Aceptado: 20-IX-2010.

the diagnosis of hemorrhagic shock due to a bleeding ulcer in the first duodenal curve. He had required a bilateral vagotomy and pyloroplasty after failure of endoscopic treatment. At the second day after admission, parenteral nutrition with Oliclinomel N4-550® was started, being replaced after two days by Oliclinomel N8-800® with Hyperlite® and Dipeptiven®. During his stay, the patient presented a new episode of upper digestive hemorrhage requiring surgical intervention, in which a partial gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass was made. Antibiotics were prescribed due to *Escherichia coli* peritonitis. At the twentieth day, he had a new episode of severe hematochezia with hypotension and tachycardia, requiring urgent surgery, diagnosing pancreatic and biliary fistula; the gastroduodenal artery was sutured and a Whipple procedure was performed. In the following seven days, the patient remained sedated and intubated due to a ventilator-associated pneumonia, and a glucose 5% solution was prescribed for three days. After withdrawing the sedatives and extubating the patient, a confusional state with important mental sluggish was noticed, accompanied also by horizontal nystagmus to both sides and paralysis of the left arm. An urgent computerized tomography (CT) was requested, being informed as normal, following which a magnetic resonance imaging (MRI) was performed, revealing symmetric and bilateral hyperintense signal in the fourth ventricular floor, the periaqueductal gray matter, medial cerebral peduncles areas, medial thalami, mamillary bodies and patchy frontal cortical/subcortical lesions, topographically compatible with a WE (fig. 1). Treatment with 100 mg intravenous thiamine, three times per day, was started, with remission of the nystagmus and significant improvement of his confusional state in the three following days. Rehabilitation was requested for residual proximal palsy of the left arm, and an electroneurogram/electromyogram of the brachial plexus showed a diffuse axonal motor lesion, compatible with a critical illness polyneuropathy. The

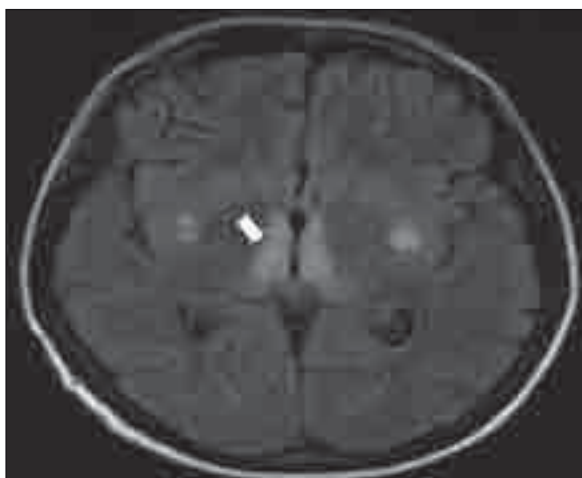


Figure 1.—Bilateral hyperintensity involving the medial thalami.

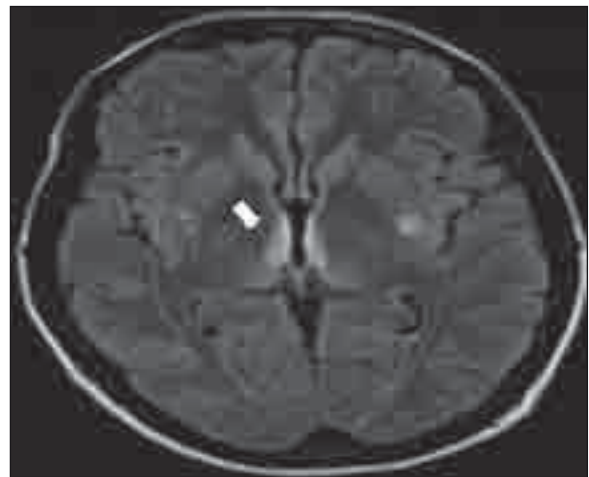


Figure 2.—Improvement of the lesions after a week of treatment.

MRI performed a week after starting treatment with thiamine showed significant reduction of the size of the infra/supratentorial lesions (fig. 2).

Discussion

Thiamine is a water-soluble B-complex vitamin that participates as a coenzyme in the oxidative decarboxylation of pyruvate and alfa-ketoglutarate and also in the pentose phosphate pathway.² In the central nervous system, thiamine is converted into thiamine pyrophosphate by the neuronal and glial cells, being responsible for the ATP synthesis, the production and maintenance of the myelin sheath, the production of aminoacids and glucose-derived neurotransmitters (e.g., glutamic acid), the acetylcholinergic and serotonergic synaptic transmission and the axonal conduction.¹

Absorption occurs in the duodenum by a rate-limited process. The recommended dose of thiamine for a healthy adult is 1,4 mg of per day or 0,5 mg per 1000 Kcal of consumed, increasing its demands in subjects with high metabolic rate (e.g., critical ill patients) or with high carbohydrate intake. Body's stores of thiamine are approximately 30 mg, lasting between 18 to 20 days in patients with a strict free-thiamine diet,³ as was the case of our patient.

Thiamine deficiency can lead to a cardiovascular disease, known as "wet beriberi", a high-output cardiac failure with orthopnea and pulmonary and peripheral edema, and/or a neurologic syndrome, known as "dry beriberi". As in this case, severe, short-term thiamine deficiency usually leads to a WE, whereas a milder/moderate, more prolonged deficiency tends to originate a polyneuropathy, preferably involving myelin and worse distally than proximally, secondary to lesions in the peripheral nerves.¹

WE is an acute syndrome that requires an emergent treatment due to its high morbi-mortality and that is characterized by the typical triad of mental confusion,

oculomotor dysfunction and gait ataxia. The prevalence of this encephalopathy in men is higher than in women (1,7:1), although women appear to be more susceptible to developing a WE.⁴ Autopsy studies have continuously revealed a higher prevalence of typical WE brain lesions (0,8-2,8%) than expected by clinical studies (0,04-0,13%), proving that in our clinical practice a considerable number of cases are undiagnosed.

In developed countries, most cases of WE are associated with chronic alcoholism, which due to their inadequate dietary intake, reduced gastrointestinal absorption, decreased hepatic storage and impaired utilization, seem to be more susceptible in developing this encephalopathy. Other predisposition factors and clinical settings associated to WE and that are commonly encountered in our clinical practice are the hyperemesis gravidarum, gastrointestinal surgery⁵ (including bariatric surgery), systemic diseases such as cancer and related conditions (malignancy is the most common disorder that precipitates a WE in children), severe infections (AIDS, for example), endocrinological disorders as thyrotoxicosis and also hemo and peritoneal dialysis. Several cases associating WE with TPN without thiamine⁶ supplementation have been described. In his two years study, Francini-Pesenti observed a high prevalence of WE in this type of patients,³ a conclusion similar to that of Hahn, that reported an increase of this syndrome in patients with TPN, that due to a shortage of multivitamin infusions, were not receiving thiamine.

Only one-third of patients will have all three of the typical symptoms, being the confusional state the most frequent one, followed by ataxia and ocular dysfunction. 19% of patients will not show any of the typical symptoms. Mental changes range from apathy, profound indifference and mental sluggishness to, when left untreated, stupor and coma. Nystagmus is the most common oculomotor dysfunction, and usually is evoked by horizontal gaze to both sides. As the WE progresses, one can encounter bilateral lateral rectus palsy and, in advanced cases, complete ophthalmoplegia with nonreactive, miotic pupils.¹⁻⁷ Ataxia, that can precede the other symptoms by a few days or weeks, is commonly due to the combination of vestibular dysfunction, polyneuropathy and the involvement of the anterior and superior vermis. Other less frequent symptoms are hypothermia, tachycardia, hearing loss and epileptic seizures. Overt of a “wet beriberi” and a WE is rare.

Diagnosis is primarily a clinical one, and the high rate of undiagnosed WE cases can be explained by the non-specific clinical presentation in many patients. Although no single test has sufficient diagnostic accuracy, the presumptive diagnosis can be confirmed by laboratory studies, like measurement of erythrocyte thiamine transketolase activity or thiamine/thiamine pyrophosphate concentration in serum, which will be decreased.⁸ CT is an insensitive test, and a normal result cannot rule out a WE, as was the case of our pa-

tient. MRI is currently considered the most valuable imaging study available. MRI has a sensitivity of only 53%, but a specificity of 93%, which means that it can be used to confirm the diagnosis. A typical finding is the bilateral symmetrical T2 abnormal hyperintense signal affecting the periaqueductal gray matter, around the third ventricle and the medial thalamus and the mamillary bodies,⁸ which can be found atrophic in a WE that has evolved for more than a week.⁴ The improvement of the neurological signs when parenteral thiamine is administered also confirms the diagnosis.

WE is a medical emergency and treatment should be started as soon as one considers this diagnosis. Diagnostic testing should not delay treatment. Though no randomized study exists to support a particular dosing regimen, it is recommended that patients should be treated with a minimum of 500 mg thiamine intravenously (dissolved in 100 ml of normal saline and infused over 30 minutes), three times daily for two to three days, followed by 250 mg intravenously for three to five more days, or until the end of the clinical improvement¹. Magnesium and other vitamins should be replaced as well. Daily oral administration of 100 mg thiamine should be continued after completion of parenteral treatment until patients are considered no longer at risk of developing a WE.

The authors would like to point out the absolute necessity of thiamine and other multivitamin supplementation in patients with TPN, in order to prevent a WE, and to remark the importance of its clinical suspicion in undernourished patients that present any of the typical symptoms. Since the infusion of intravenous glucose solutions can precipitate a WE, these should be preceded or accompanied by the administration of thiamine.

References

1. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55.
2. Fernández Suárez FE, Hernández Bujedo M, Varela Rodríguez L, Fernández Miranda A, García Arango B, Miyar Villarica MC. Beriberi tras una esofagectomía. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002; 49: 541-544.
3. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition* 2009; 25: 142-146.
4. Charness ME, So YT. Wernicke's encephalopathy. *UpToDate* 2009.
5. Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* 2007; 68: 807-811.
6. Hahn JS, Berquist W, Alcorn DM, Chamberlain L, Bass D. Wernicke encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics* 1998; 101: 1-4.
7. Francini-Pesenti F, Brocadello F, Farnego S, Nardi M, Caregaro L. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2007; 31: 69-70.
8. Attard O, Dietemann JL, Diemunsch P, Pottecher T, Meyer A, Calon BL. Wernicke encephalopathy: a complication of parenteral nutrition diagnosed by magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2006; 105: 847-8.

Caso clínico

Convulsiones secundarias a hipomagnesemia severa en paciente con intestino corto

M^a G. Guijarro de Armas¹, B. Vega Piñero¹, S. J. Rodríguez Álvarez², S. Civantos Modino¹, J. M. Montañó Martínez¹, I. Pavón de Paz¹, S. Monereo Megías¹

¹Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Getafe. ²Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Getafe. España.

Resumen

El Magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante en el organismo y juega un papel fundamental en numerosas funciones celulares, como la glucólisis o el metabolismo energético¹. Su déficit puede originar alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Dentro de estas últimas, la sintomatología puede oscilar desde debilidad muscular y parestesias, hasta letargo, hiperreflexia, ataxia, tetania, convulsiones y coma². Presentamos el caso de un varón de 65 años con intestino corto secundario a una amplia resección intestinal por neoplasia de sigma y peritonitis fecaloidea posterior, con ileostomía terminal, que presentó varios episodios de crisis convulsivas tónico-clónicas secundarias a déficit severo de magnesio, como consecuencia de una disminución en la absorción intestinal por pérdidas por una ileostomía de alto débito. Tras instaurar tratamiento con magnesio intravenoso (iv) se consiguieron normalizar sus niveles plasmáticos. Posteriormente se instauraron recomendaciones dietéticas y tratamiento farmacológico, así como Magnesio oral a dosis altas y Calcitriol para incrementar su absorción, pudiendo ser dado de alta.

(Nutr Hosp. 2010;25:1037-1040)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4791

Palabras clave: Hipomagnesemia. Convulsiones. Intestino Corto.

Introducción

La hipomagnesemia es una entidad común presente en el 12% de los pacientes hospitalizados. Su inciden-

Correspondencia: Guadalupe Guijarro de Armas
Hospital de Getafe
Carretera Toledo
28905 Getafe (Madrid), España
E-mail: docguada@hotmail.com

Recibido: 14-II-2010.
1ª Revisión: 27-IV-2010.
Aceptado: 3-V-2010.

SEIZURES SECONDARY TO HYPOMAGNESEMIA IN PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME

Abstract

Magnesium (Mg) is the fourth most abundant cation in the body and plays a key role in numerous cellular functions such as glycolysis and energy metabolism. Its deficit may cause gastrointestinal disturbances, cardiovascular and neurological diseases. Among the latter, the symptoms may range from muscle weakness and numbness, to lethargy, hyperreflexia, ataxia, tetany, convulsions and coma. We report the case of a man of 65 with short bowel syndrome secondary to extensive bowel resection for sigma neoplasm and subsequent peritonitis, with end ileostomy, who presented several episodes of tonic-clonic seizures secondary to severe magnesium deficiency as a result a decrease in intestinal absorption of losses for high debit ileostomy. After beginning treatment with intravenous magnesium (iv) resulted in plasma levels normalize. Subsequently instituted dietary and pharmacologic treatment recommendations as well as magnesium and high-dose oral calcitriol to increase their absorption.

(Nutr Hosp. 2010;25:1037-1040)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4791

Key words: Hypomagnesemia. Seizures. Short Bowel.

cia aumenta hasta un 60% en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, en los que la malnutrición, los diuréticos o la hipoalbuminemia pueden jugar un papel importante³. Los dos mecanismos principales causantes de hipomagnesemia son las pérdidas renales y/o gastrointestinales.

En el Intestino corto, el déficit de magnesio se produce por una disminución en su absorción, originada por su quelación con ácidos grasos en la luz intestinal, así como por una disminución de la superficie absorbente, y ocasionalmente también por un aumento de su eliminación renal, como consecuencia de un hiperaldosteronismo secundario a la disminución del

volumen extracelular por las pérdidas gastrointestinales.

El déficit de magnesio a menudo se asocia con hipokaliemia debido a pérdidas urinarias de potasio, y con hipocalcemia por inhibición en la secreción de Parathormona (PTH) y/o alteración en su función. Esta alteración en la acción de la PTH ocasiona directamente un aumento en la excreción renal de Magnesio, e indirectamente una disminución en su absorción intestinal, inhibiendo la formación de 1,25 hidroxivitamina D (Calcitriol), que favorece la absorción de magnesio en el yeyuno.

Los pacientes con déficit de magnesio pueden presentar sintomatología neurológica que puede oscilar entre irritabilidad neuromuscular y alteraciones cerebrales como convulsiones generalizadas, delirium y coma².

Caso clínico

Paciente de 65 años de edad con antecedentes personales de etilismo y hepatopatía crónica etílica. Intervenido en Enero 2008 por adenocarcinoma estenosante de sigma, realizándose colectomía subtotal e ileostomía terminal en fosa iliaca derecha. Ocho meses después se realiza reconstrucción del tránsito intestinal con anastomosis término-terminal y cierre de ileostomía. Poco después (Noviembre 2008) el paciente ingresa por peritonitis fecaloidea, realizándose una resección de 1,5 metros de intestino delgado dejando ileostomía terminal definitiva con muñón rectal abandonado en pelvis, sin posibilidad de reconstrucción posterior.

A los dos meses de la segunda intervención (Enero 2009) el paciente ingresa de nuevo en el Hospital por insuficiencia renal aguda y alteraciones hidroelectrolíticas secundarias, junto con débito por ileostomía superior a 1500 ml/día. En ese momento realizaba tratamiento con Tramadol, Paracetamol, Hierro oral y un diurético de asa (Furosemida) por la presencia de edemas en extremidades inferiores.

Posteriormente acudió de nuevo en varias ocasiones al hospital, siendo atendido en el servicio de Urgencias, con insuficiencia renal y deshidratación, junto con alteraciones hidroelectrolíticas, resolviéndose en el propio servicio y no precisando ingreso hospitalario.

En Julio de 2009 acude de nuevo a urgencias por empeoramiento de su estado general, con astenia importante, postración, dificultad para la deambulación y oliguria. En analítica realizada en urgencias se observa: Creatinina: 4 mg/dl (LN 0,6-1,40); Sodio: 113 meq (LN 135-145), Potasio: 6,7 mEq/l (LN 3,5-5), Albúmina: 3,1 g/dl (LN 3,4-4); Calcio plasmático: 6,7 mg/dl (LN 8,5-10,5); Calcio corregido con albúmina: 7,4 mg/dl; Magnesio: 0,5 mg/dl (LN 1,7-2,5); Fosfato: 2,8 mg/dl (LN 2,5-4,5); pH venoso: 7,17 (LN 7,33-7,43); Bicarbonato: 18 mmol/l (LN 22-28); El

paciente fue ingresado en Medicina Interna por insuficiencia renal aguda con acidosis metabólica hiperlactacidémica y alteraciones electrolíticas secundarias a pérdidas por ileostomía y tratamiento diurético. Tras varios días de rehidratación parenteral es dado de alta. Entonces, se suspende el diurético y se inicia tratamiento con Sales de rehidratación oral, Loperamida (2 mg/8 horas) y sales de Magnesio (Lactato Magnésico: 500 mg por comprimido = 2 mmol = 4 meq de Mg elemento) a dosis de 8 meq/8 horas(vo).

Una semana más tarde, el paciente sufre en su domicilio un síncope con caída al suelo y traumatismo craneo-encefálico leve en región frontal derecha. A su llegada a urgencias presenta dos episodios convulsivos de crisis tónico-clónicas que ceden con diacepam iv. Pocos minutos después sufre una tercera crisis, motivo por el cual se inicia tratamiento con Fenitoína i.v. e ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Se realiza TC craneal objetivando hemorragia subaracnoidea mínima en región suprasilviana izquierda secundaria al TAC. ECG y Rx tórax sin alteraciones significativas.

En la analítica presenta Ca iónico: 2,3 mg/dl (LN 3,9-5,2); 25-hidroxivitamina D: 10 ng/ml (LN 11-40), Magnesio 0,5 mg/dl; Sodio 125 meq, Potasio 2,8 meq. Se inició tratamiento IV con sueroterapia para rehidratación, así como tratamiento iv con sulfato magnésico, gluconato cálcico y cloruro potásico para la corrección de los déficit electrolíticos. Durante su estancia en UCI no presentó nuevos episodios de crisis ni focalidad neurológica, y al alta en este servicio los niveles de magnesio, calcio y potasio se habían normalizado. Se solicita entonces interconsulta a la Unidad de Nutrición objetivando en la exploración física un peso de 63 Kg (peso habitual un año antes: 74 Kg), Talla 1.68 m; IMC 22.3 Kg/m² junto con signos de disminución de masa magra y masa grasa.

Durante las 3 semanas que el paciente estuvo hospitalizado se trató con medidas dietéticas tales como: dieta astringente, baja en grasas y azúcares simples, reposo de 30 minutos tras las comidas, ingesta de líquidos fuera de las comidas. Además, se instauró tratamiento con sales de rehidratación oral (Sueroral®), Loperamida (14 mg/día), Codeína (90 mg/día), suplementos de Magnesio oral (hasta 60 meq/día, repartidos en 4 tomas), de Carbonato cálcico (500 mg) + Colecalciferol (400 UI) cada 8 horas.

El débito por la Ileostomía era al inicio de 1500-2000 ml/día y al alta de 800 -1000 ml/día. Su estado nutricional mejoró normalizándose los parámetros nutricionales: colesterol, albúmina, Prealbúmina y Proteína enlazante de retinol. El peso se redujo de 63 a 61 kg, y desaparecieron los edemas maleolares y pretibiales.

Al alta presenta cifras de Mg por debajo de la normalidad, aunque relativamente "seguras" (Mg 1.3); con magnesiuuria de 14.7 (LN 50-150), Sodio, Potasio, Calcio total, Calcio iónico y Cloro dentro de la normalidad. En los últimos días del ingreso, se decidió cam-

biar el Colecalciferol por Calcitriol (0,25 microgramos/día), con el fin de favorecer y mejorar la absorción de magnesio, manteniendo las dosis de calcio oral (1500 mg/día). Los niveles de PTH al alta se normalizaron (38pg/ml), así como los niveles de vitamina D (20ng/ml).

Actualmente el paciente realiza revisiones en consulta de Nutrición, presentando buen estado general, débitos por la ileostomía de 1000 + 200 ml/día; con niveles de Mg dentro de la normalidad (1,9 mg/dl), así como el resto de electrolitos, habiéndose podido reducir progresivamente las dosis de lactato Magnésico a 9 comp/día (36 meq/día de Mg elemento) y las dosis de Calcitriol a 0.25 µg/48 horas.

Discusión

El magnesio es el cuarto catión más abundante del organismo, después del Sodio, Potasio y Calcio y segundo catión intracelular e interviene en más de 300 reacciones metabólicas. Un 60% está en hueso y el resto se distribuye por igual entre músculo y tejidos blandos. Menos del 5% se localiza en el espacio extracelular ⁴.

Su deficiencia se ha relacionado con múltiples enfermedades como la hipertensión arterial, migraña, asma y osteoporosis.

La ingesta media de magnesio elemental en nuestro medio es de unos 360 mg (15 mmol = 30 meq) y los requerimientos de magnesio según RDA oscilan entre 320-420 mg en mujeres y hombres respectivamente ⁴.

El 30-40% del magnesio ingerido en la dieta es absorbido principalmente en el intestino delgado (sobre todo yeyuno e íleon), aunque también se absorbe en otros lugares como en el colon. La absorción del magnesio se produce por 2 mecanismos principales: mediante un sistema saturable de transporte activo, mediado por las proteínas transportadoras TRPM6 y TRPM7 (fig. 1) y por difusión pasiva a través del enterocito (90%) ⁵. La absorción del magnesio puede aumentar hasta un 80% cuando la dieta es deficiente y disminuir hasta un 20% si la ingesta es excesiva.

La homeostasis del magnesio está determinada por el balance entre la absorción intestinal según la ingesta y la excreción urinaria de magnesio.

La hipomagnesemia puede ser debida a pérdidas digestivas y renales ⁶. Entre las causas renales encontramos el uso de diuréticos y el alcohol entre otras ⁷. Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción renal de magnesio al competir con el transportador Na-K-Cl pero producen un déficit leve, porque la propia contracción de volumen ocasionada por ellos hace que se incremente la reabsorción proximal de sodio, agua y magnesio ⁸. A nuestro paciente se le retiró el diurético en el primer ingreso por Insuficiencia renal. La ingesta de alcohol produce un aumento en la excreción de magnesio ya que induce una disfunción tubular, efecto reversible con la abstinencia. En el caso de nuestro pa-

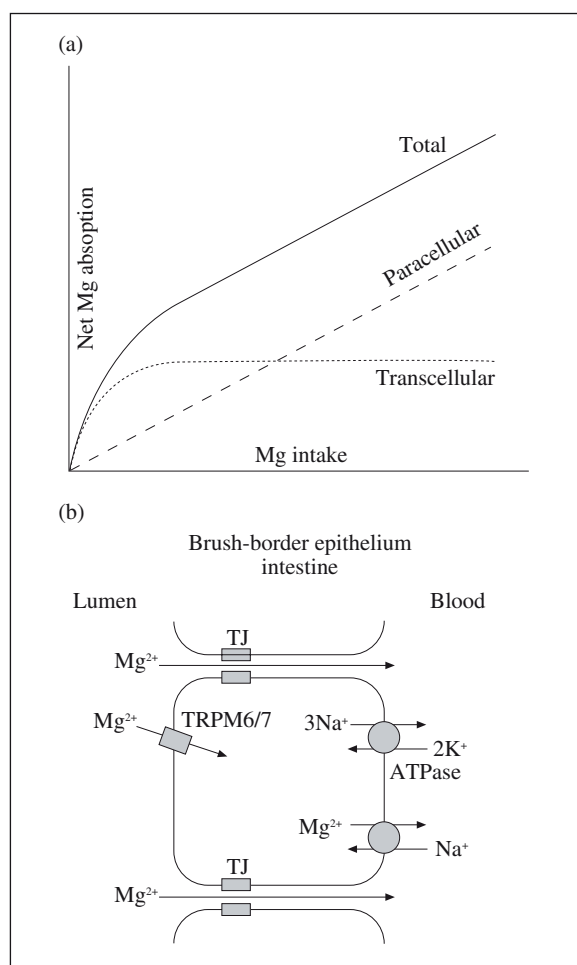


Figure 1.—Absorción intestinal del magnesio.

ciente, con antecedente de etilismo crónico no consumía alcohol desde hacía años.

A nivel intestinal, las secreciones gastrointestinales contienen magnesio. La depleción de magnesio debido a pérdidas por el tracto superior es mayor que por pérdidas del tracto inferior (15meq/l vs 1meq/l) ⁸. El déficit de magnesio puede verse en enfermedades del intestino delgado como diarrea crónica, malabsorción, esteatorrea, o cirugía intestinal. Nuestro paciente presentaba un síndrome de intestino corto, por lo que tenía déficit de magnesio tanto por malabsorción intestinal (originada por su quelación con ácidos grasos de la luz intestinal y por la disminución en la superficie de absorción) y también por un aumento de su eliminación renal, como consecuencia de un hiperaldosteronismo secundario a la disminución del volumen extracelular por depleción hidrosalina.

El déficit de magnesio se asocia a menudo con múltiples alteraciones bioquímicas, tales como hipokaliemia, hipocalcemia, hiponatremia y alcalosis metabólica.

La hipokaliemia se produce en el 40-60% de los pacientes con hipomagnesemia ⁹. El mecanismo es similar a aquel por el cual se produce disminución de mag-

nesio (pérdidas diuréticas, diarrea, hiperaldosteronismo 2º...).

El déficit de magnesio se asocia a hipocalcemia por un mecanismo dependiente de la PTH y la clínica es similar. La hipoMg leve aumenta la PTH, a través de un mecanismo similar a la hipocalcemia, pero cuando la deficiencia es severa, produce un efecto paradójico, con disminución de la PTH y/o resistencia a su acción. La mayoría de los pacientes con hipoMg presentan niveles bajos de PTH ó inapropiadamente normales para la calcemia ¹⁰.

El tratamiento de la deshidratación y la hiponatremia redujo el hiperaldosteronismo 2º, que ayudó también a mejorar la hipomagnesemia en nuestro paciente.

Existen varios mecanismos que explicarían los efectos neuromusculares del déficit de magnesio. Por un lado, este catión en condiciones normales estabiliza el axón, y en situaciones de déficit disminuye el umbral de estimulación axonal e incrementa la velocidad de conducción nerviosa. El magnesio también influye en la liberación de neurotransmisores como el glutamato, actuando competitivamente con el calcio en la unión neuromuscular; un descenso en los niveles del magnesio permitiría un mayor flujo de calcio en el espacio presináptico, y una mayor liberación de neurotransmisores con la consiguiente hiperrespuesta neuromuscular ¹¹ pudiendo llegar a producir convulsiones generalizadas como en el caso de nuestro paciente.

El tratamiento con sales de magnesio oral puede tener un efecto catártico, por lo que en algunos casos es necesaria la administración parenteral de este catión, como ocurrió en este caso inicialmente durante su ingreso en UCI. Posteriormente, el paciente toleró dosis altas de magnesio oral consiguiendo mejorar sus niveles plasmáticos, gracias a las medidas dietéticas y al tratamiento con antidiarreicos (loperamida y codeína), pudiendo ser dado de alta con tratamiento oral exclusivamente. Esta situación no siempre es posible en pacientes con síndrome de intestino corto e ileostomía, que pueden requerir de forma crónica la adminis-

tración de Mg por vía parenteral durante varios días a la semana en el hospital o en su domicilio, con los riesgos y molestias que ello conlleva. Este caso, afortunadamente se resolvió de forma favorable, sin repercusión en la calidad de vida del paciente.

Es muy importante destacar que ante un episodio convulsivo debe descartarse una causa metabólica, como la hipoglucemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En nuestro paciente, con las medidas dietéticas (sobre todo la rehidratación oral), y farmacológicas se consiguió mejorar las cifras de magnesio hasta unas cifras “razonables”, y posteriormente se alcanzaron niveles plasmáticos dentro de la normalidad. Actualmente el paciente lleva una vida normal, y no se ha vuelto a producir sintomatología secundaria a hipomagnesemia.

Referencias

1. Chaves Miranda S, Bandeira Ribeiro M, Ferrioli E, Machini JS. Hypomagnesemia in short bowel syndrome patients. *Rev Paul Med* 2000; 118(6):169-72.
2. Leicher CR, Mezoff AG, Hyams JS. Focal cerebral deficits in severe Hypomagnesemia. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 380-1.
3. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616.
4. Shils M, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R. Modern Nutrition in health and disease. 2009. Tenth edition. Part IIb. 223-225.
5. Gary A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr opin gastroenterol* 2008; 24: 230-35.
6. Topfs JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab disord* 2003; 4: 195-206.
7. De Marchi S, Cecchin E, Basile A. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse. Effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329: 1927.
8. Ellison DH. Diuretics drugs and the treatment of edema: From clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 623.
9. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Request vs routine. *JAMA* 1990; 263: 3063.
10. Fatemi S, Ryzen E, Flores J. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25 dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1067-1072.
11. Augustine GJ, Charlton MP, Smith SJ. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 633-693.

Caso clínico

Fístula linfática cervical: manejo conservador

M^a J. López Otero¹, M^a T. Fernández López², E. Outeiriño Blanco², P. Álvarez Vázquez²,
I. Pinal Osorio², D. Iglesias Diz³

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. ³Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Ourensano. Ourense. España.

Resumen

La fístula quilosa, por daño del conducto torácico, aparece en el 1-2,5% de los pacientes sometidos a disección cervical. Las complicaciones asociadas incluyen desnutrición, compromiso inmune, formación de fistulas y necrosis cutánea con exposición carotídea, e incluso ruptura. De la literatura actual no se puede deducir ningún algoritmo de tratamiento definitivo, pero parece existir un consenso en realizar un manejo conservador de la mayoría de los casos. El manejo médico se basa en la teoría de que si se disminuye el flujo de quilo se permitirá el cierre espontáneo de la fístula, e incluye: drenaje conectado a vacío, reposo, vendaje compresivo (en discusión), intervención nutricional y uso de análogos de somatostatina. El manejo nutricional implica el uso de dietas bajas en grasa suplementadas con Triglicéridos de Cadena Media (MCT), Nutrición Enteral con TCM o Nutrición Parenteral total (NPT).

(Nutr Hosp. 2010;25:1041-1044)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4802

Palabras clave: Fístula linfática. Cirugía cervical. Triglicéridos de Cadena Media (TCM). Análogos de somatostatina.

Abreviaturas

Nutrición Enteral: NE
Nutrición Parenteral total: NPT
Triglicéridos de cadena larga: LCT
Triglicéridos de cadena media: MCT
Tomografía axial computerizada: TC

Correspondencia: M^a José López Otero
Complejo Hospitalario de Ourense
Ramon Puga 52
32005 Ourense, España
E-mail: checheotero@gmail.com

Recibido: 5-IV-2010.
1^a Revisión: 5-V-2010.
Aceptado: 9-V-2010.

NECK CHYLOUS FISTULA: CONSERVATIVE TREATMENT

Abstract

Injury to the thoracic duct, leading to chyle leak, occurs in 1-2,5% of patients who undergo neck dissection. Associated complications include malnutrition, immune compromise, fistula formation and carotid blowout. No definitive treatment algorithm can be deduced from the current literature, but on last reviews, there is an agreement on the conservative management. Medical management is based on that decreasing chyle flow will allow for spontaneous closure of the chyle leak. Conservative treatment includes: closed vacuum drainage, bed-rest, nutrition modification and synthetic somatostatin analog. Nutrition modification involves a low-fat diet supplemented with medium-chain triglycerides (MCT), enteral nutrition with high percentage of MCT or parenteral nutrition.

(Nutr Hosp. 2010;25:1041-1044)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4802

Key words: Chylous fistula. Neck dissection. Medium-chain triglycerides. Somatostatin analog.

Introducción

Describimos el caso de una paciente con fístula linfática cervical tras linfadenectomía bilateral por recidiva ganglionar de cáncer papilar de tiroides, que se resolvió con medidas conservadoras; y hacemos una revisión de la literatura sobre este tema.

Caso clínico

Paciente mujer de 32 años a la que se realiza en octubre de 2006 tiroidectomía total y linfadenectomía yugular derecha por carcinoma papilar de tiroides en lóbulo tiroideo derecho, con posterior dosis ablativa de I¹³¹. A finales de 2009 se objetiva afectación tumo-

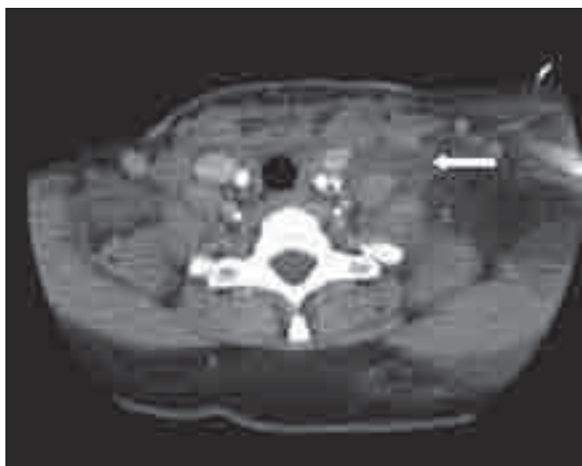


Fig. 1.—TAC cervical: colección hipodensa en área supraclavicular izquierda.

ral adenopática derecha sin avidez por yodo (rastreo corporal total tras dosis terapéutica de I^{131} negativo), por lo que se practica una linfadenectomía funcional bilateral con exéresis del nivel VI. Durante la intervención se identifican ramas del conducto torácico, que se ligan con PROLENE® y se sellan con TISSUCOL®. El estudio anatomopatológico confirma afectación metastásica de ganglios de los niveles II, III y IV derechos y del nivel VI.

En el 5º día postoperatorio la paciente presenta tumefacción del tercio externo izquierdo de la herida quirúrgica, objetivándose en tomografía axial computerizada (TC) de cuello la presencia de una colección hipodensa mal delimitada que rodea las estructuras vasculares de la región supraclavicular izquierda (fig. 1). Ante la sospecha de fístula linfática se coloca drenaje aspirativo de baja presión. Se confirma el diagnóstico por la salida de líquido de aspecto lechoso con una concentración de triglicéridos de 840 mg/dl. El débito del drenaje en las primeras 24 horas fue de 240 ml. En ese momento se hace interconsulta a la Unidad de Nutrición.

Realizamos una valoración nutricional completa de la paciente, con anamnesis, exploración física y determinaciones analíticas. La paciente estaba normonutrida y no presentaba complicaciones metabólicas asociadas a la fístula. Se prescribió una dieta baja en triglicérido de cadena larga (LCT) suplementada con 40 ml/día de triglicéridos de cadena media (MCT). Inicialmente el drenaje se mantuvo en 100-200 ml/día, con aspecto serohemático en lugar de lechoso; pero posteriormente el débito aumenta a 500-600 ml/día, tornándose de nuevo lechoso. Ante esto, de acuerdo con los cirujanos responsables de la paciente, se decide suspender la dieta oral, iniciar soporte nutricional artificial con nutrición parenteral total (NPT) e instaurar tratamiento con somatostatina. Tras 16 días con NPT el drenaje tiene un débito serohemático mínimo, por lo que se procede a reintroducir la dieta oral (pobre en LCT), suspender la NPT y retirar el drenaje; to-

do ello sin complicaciones. Actualmente la paciente está asintomática y con dieta libre.

Discusión

El conducto torácico representa la ruta final común de la mayor parte del flujo linfático, permitiendo su regreso al torrente sanguíneo. Habitualmente (75-92%) termina en el lado izquierdo del cuello, donde desemboca en la circulación venosa, por lo general en la unión de la vena yugular interna con la subclavia izquierda. Por ello, la fístula linfática cervical es más frecuente después de disecciones afectando nódulos del nivel IV izquierdo, aunque un 25% aparece en el lado derecho, y ocasionalmente puede ser bilateral. Su incidencia es del 1-2,5%.

El 50-90% del flujo linfático deriva de intestino e hígado y contiene la grasa absorbida en forma de quilomicrones. Puede variar de 1 ml/min en ayunas a 200 ml/min después de una comida grasa. También se ve modificado por otros factores, como movimientos del tórax o extremidades superiores, peristalsis intestinal, tos... El quilo es un fluido estéril, de aspecto lechoso y pH alcalino. Es rico en grasas, proteínas y linfocitos, fundamentalmente células T (tabla I). Una fístula no controlada, dependiendo del débito y de su duración, puede provocar compromiso del equilibrio hidroelectrolítico (hipovolemia, hiponatremia y acidosis metabólica), nutricional (hipoproteíemia, depleción de vitaminas liposolubles) e inmunológico (linfopenia). También puede originar necrosis cutánea, con exposición carotídea, e incluso ruptura¹.

El 95% de la grasa dietética está compuesta por LCT que al ser absorbidos pasan a la linfa. Los MCT son hidrosolubles y se caracterizan por no precisar emulsificación por las sales biliares, presentar una hidrólisis más completa que los LCT por la lipasa pancreática, o incluso absorberse en forma de triacilglicérol en ausencia de lipasa; no incorporarse al sistema linfático, sino directamente al sistema venoso portal como ácidos grasos unidos a albúmina, y no requerir la acción de la lipoproteín lipasa en su oxidación, ni de la carnitina para atravesar la membrana mitocondrial. Todas estas características los hacen especialmente útiles en el tratamiento de trastornos en que deben restringirse los LCT. La eficacia de los MCT en el mane-

Tabla I
Composición bioquímica del quilo

Lípidos totales	0,4-4 g/dl
Colesterol	< 220 mg/dl
Triglicéridos	100-1100 mg/dl
Proteínas totales	2-6 g/dl
Albúmina	1,2-4 g/dl
Linfocitos	400-7000 cel x 10 ³ /dl

jo de fístulas quilosas se describió por primera vez en el tratamiento del quilotorax y quiluria. Están contraindicados en pacientes en riesgo de cetoacidosis o con cirrosis hepática.

El manejo conservador de la fístula quillosa constituye la primera línea de tratamiento. Se basa en la aplicación de medidas orientadas a disminuir el flujo de quilo, permitiendo así su cierre espontáneo². Estas medidas incluyen: drenaje conectado a vacío, reposo, vendaje compresivo (en discusión), intervención nutricional y uso de fármacos.

La intervención nutricional tiene como objetivos disminuir la producción de quilo, reponer las pérdidas de fluidos y electrolitos y mantener/repleccionar el estado nutricional. Conduce al cierre del 80% de las fístulas, e implica el uso de dietas pobres en LCT suplementadas con MCT, nutrición enteral (NE) enriquecida en MCT o NPT.

Las dietas pobres en grasa suplementadas con MCT aportarán como máximo un 20% de la energía total en forma de lípidos. La principal fuente energética serán los carbohidratos y para aumentar el aporte proteico recurriremos a lácteos desnatados, clara de huevo, legumbres y cereales. Para cubrir los requerimientos de ácidos grasos esenciales administraremos 10 g de aceite de semillas. Usaremos los MCT añadidos a zumos, bebidas carbonatadas, purés, etc; como aliño, o incluso en la cocción de alimentos siempre que no se superen temperaturas de 160° C. No suele observarse intolerancia con aportes de 50 g/día, que deben repartirse en varias tomas e introducirse progresivamente para evitar efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal)³.

La literatura no es clara respecto al manejo nutricional de la fístula quillosa, siendo una combinación de estudios observacionales, estudios retrospectivos y casos clínicos. Diversos estudios sugieren que la NPT promueve un cierre más rápido que la NE al disminuir la peristalsis y el flujo linfático. Gier et al⁴ al publicaron una serie de 11 pacientes en los que plantearon un soporte nutricional por pasos (dieta con MCT, NE con MCT, NPT). Recibieron NPT 6 pacientes por falta de respuesta a las intervenciones previas, 2 de los cuales precisaron cirugía. Los autores, que consideraron demostrado un efecto beneficioso de la NPT sobre la producción de quilo, no realizaron una estratificación en función del débito de la fístula o presencia de comorbilidades. Lucente et al⁵ corroboraron la utilidad de los MCT en el tratamiento de las fístulas quilosas: 6 de 6 casos se resolvieron sin complicaciones usando NE basada en MCT en un plazo de 7 días. Todas ellas tenían un drenaje inferior a 500 ml/día.

En los últimos años se están publicando casos de fístulas quilosas cervicales tratadas con somatostatina, o sus análogos sintéticos, como el octreótido. Ambos se han usado en el tratamiento de fístulas intestinales y tienen diversas acciones biológicas. Inhiben la secreción de hormonas y péptidos, como hormona de crecimiento, péptido intestinal vasoactivo, gastrina, motilina, in-

ulina, glucagón... También inhiben las secreciones gástrica, pancreática e intestinal, disminuyen el peristaltismo intestinal, el flujo de sangre esplácnico, la presión venosa portal y la absorción intestinal; acciones que podrían explicar su eficacia en estas situaciones. Las dosis habituales son 6 mg de somatostatina diarios en perfusión continua, o 100 mcg/8 horas subcutáneos de octreótido. En los casos publicados el tratamiento lleva a una marcada disminución en la producción de quilo en las primeras 24 horas, sin efectos secundarios. Esto permitiría, según los autores, reducir la morbilidad del paciente, la estancia hospitalaria y los costes⁶.

Si el manejo conservador no tiene éxito recurriremos a la cirugía, pero ¿cuándo?. Kassel et al⁷ recomendaron la cirugía en pacientes con un drenaje superior a 500 ml/día después de una semana de manejo médico, en caso de drenaje de bajo débito persistente o aparición de complicaciones. Spiro et al⁸, tras analizar su serie de 14 pacientes, propusieron como criterio quirúrgico un drenaje superior a 600 ml/día, por el elevado índice de fallos del tratamiento conservador. Nussenbaum et al⁹, tras analizar su propia serie de 15 pacientes y revisar la literatura previa, establecieron como indicación de cirugía precoz la existencia de un drenaje superior a 1000 ml/día sin respuesta rápida al tratamiento médico; que inicialmente instauraban en todos los pacientes (drenaje, vendaje opcional y dieta oral pobre en grasas suplementada en MCT, que si no era efectiva se substituía por NPT). No está claro cual es el manejo adecuado de aquellos pacientes con fístulas de bajo débito que persisten más de 10 días, y que se asocian con morbilidad elevada, complicaciones relacionadas con el tratamiento y estancia hospitalaria prolongada. En todo caso distintos autores coinciden en que el manejo conservador debe limitarse a un período máximo de 30 días⁴. Por otra parte, Scorza et al proponen como alternativa eficaz y minimamente invasiva a la cirugía abierta de las fístulas quilosas que no responden a tratamiento conservador la canulación y embolización del conducto torácico guiada por linfografía percutánea¹⁰. En una revisión reciente sobre el tema, los autores reseñan una tasa de éxito del procedimiento del 50%.

Podemos decir, como conclusión, que a partir de la literatura actual no se puede establecer un algoritmo de tratamiento definitivo de la fístula linfática cervical; ni en lo que respecta al tratamiento conservador, ni a las indicaciones quirúrgicas. Cada estrategia está influenciada por las preferencias y experiencia personal de los autores. Al revisar la literatura se echan en falta estudios randomizados prospectivos comparando distintas estrategias terapéuticas.

Referencias

1. Gregor RT. Management of chyle fistulization in association with neck dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 434-439.
2. Smoke A, DeLegge MH. Chyle leaks: consensus on management?. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 529-532.

3. Virgili N, Fisac C. Dieta controlada en triglicéridos de cadena larga y en triglicéridos de cadena media. *Nutrición y dietética clínica: capítulo 38*. Ed. Jordi Salas-Salvadó, Anna Bonada, Roser Trallero, M Engracia Saló y Solá. Ediciones DOYMA 2000: 339-347.
4. De Gier HHW, Balm AJM, Bruning PPF, Gregor RT, Hilgers FJM. Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head and Neck* 1996; 18: 347-351.
5. Lucente FE, Diktaban T, Lawson W, Biller Hf. Chyle fistula management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 575-578.
6. Coskun A, Yildirim M. Somatostatin in medical management of chyle fistula after dissection for papillary thyroid carcinoma. doi:10.1016/j.amjoto.2009.05.002
7. Kassel RN, Havas TE, Gullanes PJ. The use of topical tetracycline in the management of persistent chylous fistula. *J Otolaryngol* 1987; 16: 174-178.
8. Spiro JD, Spiro RH, Strong EW. The management of chyle fistula. *Laryngoscope* 1990; 100: 771-774.
9. Nussenbaum B, Liu JH, Sinard RJ. Systematic management of chyle fistula: the southwestern experience and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 31-38.
10. Scorza LB, Goldstein BJ, Mahraj RP. Modern management of chylous leak following head and neck surgery: a discussion of percutaneous lymphangiography-guided cannulation and embolization of the thoracic duct. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41: 1231-1240.

Caso clínico

Prevención del Síndrome de Realimentación

M^a E. Martínez Núñez, B. Hernández Muniesa

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

Resumen

El Síndrome de Realimentación puede definirse como el conjunto de alteraciones metabólicas desencadenadas tras la rápida reintroducción del soporte nutricional (oral, enteral o parenteral) en pacientes con malnutrición calórico-proteica. Es un cuadro clínico normalmente infradiagnosticado en el entorno médico no especializado en nutrición, pero potencialmente grave. La principal herramienta para su prevención radica en la correcta identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar SR, previa a la instauración del soporte nutricional. El presente caso describe las estrategias a seguir en la práctica clínica para la prevención del SR e instauración del soporte nutricional en un paciente en riesgo de desarrollar este síndrome.

(Nutr Hosp. 2010;25:1045-1048)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4985

Palabras clave: *Síndrome de realimentación. Ayuno. Hipofosfatemia. Prevención.*

Introducción

El Síndrome de Realimentación (SR) puede definirse como el conjunto de alteraciones metabólicas desencadenadas tras la rápida reintroducción del soporte nutricional (oral, enteral o parenteral) en pacientes con malnutrición calórico-proteica¹⁻³. Su principal signo es la hipofosfatemia severa y las complicaciones asociadas³⁻⁵. No obstante, se trata de un cuadro clínico complejo, en el que se producen alteraciones en el balance de fluidos, trastornos electrolíticos tales como la hipotasemia e hipomagnesemia, anomalías en el

PREVENTION OF THE REFEEDING SYNDROME

Abstract

The refeeding syndrome can be defined as the metabolic alterations developed by the rapid nutrition repletion (oral, enteral as well as parenteral feeding) of severely malnourished patients. Refeeding syndrome is a potentially fatal clinical condition and it is often underdiagnosed on non-specialized nutrition units. The most important key for its prevention is to identify patients at high risk for developing refeeding syndrome, before nutrition repletion. The present case describes the steps to prevent the refeeding syndrome as well as the clinical recommendations to restart nutrition support.

(Nutr Hosp. 2010;25:1045-1048)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4985

Key words: *Refeeding syndrome. Fasting. Hypophosphatemia. Prevention.*

metabolismo hidrocarbonado, proteico y lipídico, así como déficits vitamínicos, fundamentalmente de tiamina¹⁻⁵.

El presente caso describe la importancia de la prevención y las principales estrategias para conseguirlo, como son la identificación precoz de la población con alto riesgo de sufrir SR así como la instauración paulatina y progresiva del soporte nutricional.

Caso clínico

Varón de 77 años que acude a urgencias del hospital por vómitos de una semana de evolución asociados a ausencia de deposición, con dolor en la región inguinal derecha de tres días de duración. No presenta deterioro cognitivo pero sí un grave deterioro social. Refiere que desde hace un año sólo ingiere líquidos con una pérdida de 15kg de peso durante este periodo (peso habitual aproximado de 70kg; peso actual al ingreso de 55kg). No sale de casa desde hace quince días con vida cama-sillón, vive con su mujer

Correspondencia: María Eugenia Martínez Núñez
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo, km. 12.500
28905 Getafe (Madrid), España
E-mail: meugeniamartinezn@gmail.com

Recibido: 20-IV-2010.
1ª Revisión: 9-IX-2010.
Aceptado: 15-IX-2010.

invidente de 87 años de edad y presenta escasa higiene corporal.

El paciente presenta como antecedentes personales epiteloma basocelular terebrante supranasal no intervenido y úlcus gástrico tratado con cimetidina anteriormente.

En la exploración física al ingreso se objetivan signos de hipoperfusión periférica, caquexia severa y hernia inguinoescrotal derecha irreductible, con probable contenido intestinal y abdomen distendido doloroso a la palpación. Se diagnostica obstrucción intestinal secundaria a hernia inguinal encarcerada por lo que se decide intervenir quirúrgicamente, realizándose resección del segmento intestinal isquémico y perforado con anastomosis latero-lateral y herniorrafia.

Durante la intervención quirúrgica se observa peritonitis difusa e inestabilidad hemodinámica. Ante la presencia de signos de shock y disminución del nivel de conciencia a pesar de estar sin sedación, el paciente ingresa a cargo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Se comienza tratamiento antibiótico con imipenem presentando una evolución favorable durante los primeros cuatro días, hasta comienzo de aumento progresivo de signos de infección e inflamación (leucocitosis de 38.320 leucocitos/mm³ y PCR de 273 mg/L) sugestivos de sepsis abdominal, con inestabilidad hemodinámica, fracaso renal agudo (estado edematoso, anuria y creatinina sérica de hasta 3,35 mg/dL), anemia brusca (niveles de hemoglobina de 6,2 g/dL y hematocrito de 18,5%), y salida de contenido biliar por los drenajes. Ante tales hallazgos se procede a una nueva intervención quirúrgica.

Desde el punto de vista nutricional el paciente presenta una desnutrición calórico-proteica grave, con hipalbuminemia e hipoproteinemia severas (albúmina 1.4 g/dL y proteína 3.7 g/dL), decidiéndose comenzar, tras estabilización hemodinámica, soporte nutricional por vía iv desde el segundo día de ingreso en la unidad. Inicialmente se prescribe nutrición parenteral total (NPT) con un aporte de macronutrientes correspondiente a un paciente de 70kg con estrés metabólico severo. Desde el Servicio de Farmacia se identifica al enfermo como un paciente con alto riesgo de sufrir SR, dado su estado caquéctico y los antecedentes personales previamente descritos (pérdida > 20% del peso corporal en un año, graves problemas psicosociales y depresión en el anciano). Ante la complejidad añadida del fracaso renal agudo del paciente y el alto riesgo de SR se recomienda un comienzo progresivo del soporte nutricional adaptando el aporte de macronutrientes al peso real y no ideal del paciente. Atendiendo a las recomendaciones de las principales guías clínicas para la prevención del SR⁶, se recomienda la administración profiláctica de tiamina, y se inicia nutrición parenteral con un aporte calórico de aproximadamente 15 kcal/kg de peso actual (distribución calórica de 39% carbohidratos, 39% lípidos y 22% proteínas), un volumen total de aproximadamente

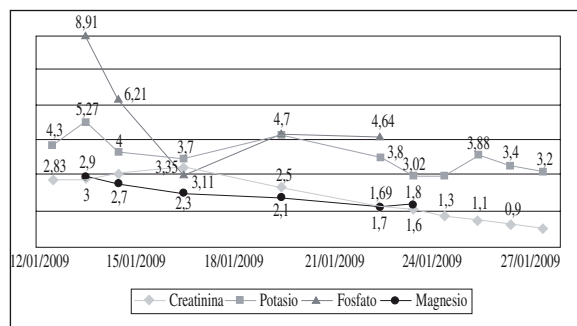


Gráfico 1.—Evolución clínica de los parámetros analíticos y nutricionales.

1500 mL y un seguimiento estrecho de los parámetros nutricionales y analíticos (fundamentalmente iones intracelulares). Se restringe durante los primeros días el aporte de fósforo, potasio y magnesio, debido a la hiperfosfatemia (fósforo 8.91 mg/dL), hiperpotasemia (potasio 5.27 mEq/L) e hipermagnesemia (magnesio 3 mg/dL) desencadenadas por el fracaso renal agudo. En los días consecutivos se incrementa lentamente el aporte calórico-proteico, teniendo especial precaución con el aporte de nitrógeno durante la primera semana debido al fallo renal del paciente. A partir del décimo día se cubren finalmente los requerimientos nutricionales del paciente. El aporte energético es de 30 kcal/kg (distribución calórica de 48% carbohidratos, 30% lípidos y 22% proteínas), con un aporte proteico de 1,6g/kg, adaptándose a la situación metabólica del enfermo.

Durante los primeros días los parámetros analíticos y nutricionales evolucionan favorablemente de forma paralela a la mejoría de la función renal, hasta la aparición de sepsis abdominal y todas las complicaciones descritas anteriormente (gráfico 1).

Dada la edad del paciente, la enfermedad actual y el mal pronóstico de las complicaciones desarrolladas se decide en sesión conjunta la limitación del esfuerzo terapéutico, falleciendo al 17º día de ingreso.

Discusión

El SR es un cuadro clínico normalmente infradiagnosticado en el entorno médico no especializado en nutrición pero potencialmente grave^{2,7,8}.

La verdadera incidencia del SR no está claramente determinada, fundamentalmente debido a la heterogeneidad de los criterios seleccionados para su definición en los distintos estudios realizados^{1,3}. Diversos estudios de cohortes realizados en pacientes con hiperalimentación ingresados en UCI han documentado la incidencia de SR^{5,9}. En un estudio de cohortes de 62 pacientes ingresados en UCI en dieta absoluta durante al menos 48 horas, el 34% experimentó SR en forma de hipofosfatemia severa (concentración plasmática de fósforo < 0,32 mmol/L)¹⁰.

La base fisiopatológica del SR se sustenta en la respuesta metabólica y hormonal desencadenada durante el ayuno prolongado. La cetoadaptación permite que determinados órganos vitales, como el cerebro, utilicen los cuerpos cetónicos como principal sustrato energético¹, ralentizando el catabolismo proteico con el fin de preservar la masa muscular^{1,4,5}.

En este escenario metabólico, si se reintroduce de forma brusca la alimentación, especialmente basada en hidratos de carbono, se produce una rápida liberación de insulina. La insulina, hormona anabólica por excelencia, desencadena la entrada masiva de fosfato, potasio y magnesio al espacio intracelular, posee un importante efecto antinatriurético e incrementa los requerimientos de tiamina^{11,12}.

Las manifestaciones clínicas del SR se derivan de las alteraciones hidroelectrolíticas y déficits vitamínicos previamente descritos. Estas alteraciones pueden producir complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, arritmias, cambios electrocardiográficos, muerte súbita), hematológicas (anemia hemolítica, aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, trombocitopenia), pulmonares (edema pulmonar, insuficiencia respiratoria), neuromusculares (rabdomiólisis, debilidad muscular, necrosis muscular) y nerviosas (parestias, desorientación, vértigo, coma, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff, neuritis periférica)^{2-4,7,13}.

La principal herramienta para su prevención radica en la correcta identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar SR, previa a la instauración del soporte nutricional¹³ (tabla I).

Las guías clínicas sobre soporte nutricional especializado (SNE)^{14,15} recomiendan antes de iniciar dicho soporte, realizar una correcta valoración médica y nu-

tricional del paciente, asegurar la estabilidad hemodinámica, y corregir los posibles trastornos hidroelectrolíticos^{1,4}. La instauración de la nutrición debe ser progresiva y paulatina, especialmente durante los primeros 7-10 días, hasta que el paciente esté

metabólicamente estable^{1,13,15}. Con el fin de detectar de forma precoz los signos de SR, es necesario monitorizar de forma estrecha al paciente, analizando constantes vitales, electrocardiograma, frecuencias cardíaca y respiratoria, balance hídrico y bioquímica completa incluyendo electrolitos y minerales.

Las principales recomendaciones a la hora de instaurar el SNE en un enfermo con riesgo de SR son^{1,5,15}:

- **Aporte de energía:** comenzar con 10-15 kcal/kg/día (aproximadamente 1000 kcal/día). A partir del 4º día se puede aumentar el aporte de energía a 15-20 kcal/kg/día, progresando a 20-30 kcal/kg/día a partir del 7º, hasta cubrir los requerimientos del paciente. Se recomienda una distribución calórica equilibrada (50-60% carbohidratos, 30-40% lípidos y 15-20% de proteínas).
- **Electrolitos:** monitorizar los niveles plasmáticos antes de comenzar el aporte nutricional, 4-6h después, y posteriormente de forma diaria. Se recomienda administrar fosfato, magnesio y potasio de forma profiláctica (fosfato 0,5-0,8 mmol/kg/día o aproximadamente 10-20 mmol fosfato/1000 kcal, potasio 1-3 mEq/kg/día; magnesio 0,15-0,20 mEq/kg/día), salvo que los niveles basales del enfermo estén elevados.
- **Fluidos:** se aconseja restringir el aporte hídrico al máximo, garantizando el mantenimiento de la función renal e intentando conseguir balance cero. El aporte se irá adaptando en función del esta-

Tabla I
Pacientes con riesgo de desarrollar síndrome de realimentación

<i>Pérdida involuntaria de peso</i>	<i>Disminución del aporte de nutrientes</i>	<i>Aumento en la pérdida de nutrientes/ disminución de la absorción de nutrientes</i>
• Pérdida >5% del peso corporal en un mes. • Pérdida >7,5% del peso corporal en tres meses. • Pérdida >10% del peso corporal en seis meses.	• Ayuno > siete días. • Dietas hipocalóricas prolongadas. • Alteraciones crónicas en la deglución y otros desórdenes neurológicos. • Anorexia nerviosa. • Alcoholismo crónico. • Depresión del anciano. • Pacientes oncológicos. • Enfermedades infecciosas crónicas (SIDA, tuberculosis). • Pacientes postoperados. • Estado diabético hiperosmolar. • Obesidad mórbida con rápida pérdida de peso. • Huelga de hambre. • Problema psicosociales.	• Diarrea y/o vómitos severos. • Disfunción o inflamación del tracto gastrointestinal. • Pancreatitis crónica. • Uso crónico de antiácidos y/o diuréticos. • Postoperatorio cirugía bariátrica.

do de hidratación y la ganancia de peso del paciente, teniendo en cuenta que un aumento de peso superior a 1kg/semana es atribuido a retención hídrica debiéndose disminuir el aporte de fluido.

- **Aporte de sodio:** se debe restringir el aporte de sodio a < 1 mmol/kg/día, especialmente ante la aparición de edema.
- **Vitaminas:** se aconseja la administración de 200-300mg de tiamina iv, al menos 30 minutos antes del inicio de la realimentación y continuar con 200-300mg/día durante los 3 primeros días.

En el caso presentado existe una complejidad añadida en el manejo de los iones intracelulares, debido a que el paciente desarrolla un fallo renal agudo que obliga a restringir el aporte de los mismos.

Cuando se instaura un SR es necesario suspender de forma inmediata el SNE, así como tratar las alteraciones electrolíticas asociadas (hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia).

La prevención, mediante una identificación de los pacientes con riesgo de sufrir SR, así como un soporte nutricional correcto y cuidadoso, es la principal herramienta para evitar su desarrollo y la morbi-mortalidad asociada.

Referencias

1. Temprano Ferreras JL, Bretón Lesmes I, De la Cuerda Compés C, Cambor Alvarez M, Zugasti Murillo A, García Peris P. Síndrome de Realimentación. Revisión. *Ver Clin Esp* 2005; 205(2): 79-86.
2. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp* 2009; 33(4): 183-193.
3. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 625-33.
5. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the Refeeding Syndrome. *Nutrition* 2001; 17: 632-637.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006. Disponible en www.nice.org.uk/page.aspx?o-cg032.
7. Gariballa S. Refeeding syndrome: A potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition* 2008; 24: 604-606.
8. Hearing SD. Refeeding syndrome. *BMJ* 2004; 328: 908-9.
9. Hayek ME, Eisenberg PG. Severe hypophosphatemia following the institution of enteral feedings. *Arch Surg* 1989; 124: 1325-8.
10. Marik PE, Bedigan MK. Refeeding hypophosphatemia in an intensive care unit; a prospective study. *Arch Surg* 1996; 131: 1043-7.
11. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome - awareness, prevention and management. *Head Neck Oncol* 2009; 1(1): 4.
12. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-55.
13. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, Lobo DN. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 687-694.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. 2006. Disponible en www.nice.org.uk/page.aspx?o-cg032.
15. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2006. Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Disponible en www.rcseng.ac.uk/publications/docs/nutrition_support_guidelines.html

Caso clínico

Severe ketoacidosis secondary to starvation in a frutarian patient

C. Causso¹, F. Arrieta², J. Hernández³, J. I. Botella-Carretero², M. Muro³, C. Puerta², J. A. Balsa²,
I. Zamarrón² and C. Vázquez²

¹Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ²Unidad de Nutrición, Obesidad y Metabolismo. Servicio de Endocrinología y Nutrición y CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Abstract

The present paper presents the first clinical case of a patient suffering from Frutarianism a new "Eating disorder" and severe Ketoacidosis. The life-style feed strictly only on fruits (not even other vegetables, since plant death is necessary previous consumption). This behavioural alteration frequently leads to starvation and the subsequent Ketoacidosis due to starvation.

(Nutr Hosp. 2010;25:1049-1052)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4905

Key words: *Frutarianism. Severe Ketoacidosis. Starvation.*

CETOACIDOSIS SEVERA SECUNDARIA A FRUGITARISMO

Resumen

El presente trabajo es el primer caso descrito de un paciente que sufre de Frugitarismo "Trastorno de conducta alimentaria de reciente aparición" que ingresa en la UVI por cetoacidosis grave. La alimentación es estrictamente sólo de frutas. Esta alteración del comportamiento alimentario nos lleva a desarrollar una ketoacidosis severa con secundaria a la desnutrición.

(Nutr Hosp. 2010;25:1049-1052)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4905

Palabras clave: *Frugitarismo. Cetoacidosis severa. Ayuno.*

Introduction

Diabetic ketoacidosis is a common cause of metabolic acidosis observed in daily clinical practice. Thus, in the context of a metabolic acidosis involving elevated osmolarity and anion gap, a diagnosis of ketoacidosis due to starvation should be considered in differential diagnosis^{1,2}. Metabolic acidosis related to starvation is usually mild, but different factors such as stress could exacerbate it². During prolonged fasting, insulin secretion is diminished and the systemic response to insulin production is altered^{1,3}. Diverse metabolic effects resulting from refeeding, are mainly related to alterations in plasma levels of glucose and insulin^{4,6}.

In recent years, new eating disorders such as orthorexia and bigorexia are arising, which are not offi-

cially recognized as such⁷. Orthorexia is an eating disorder which involves an obsession for eating a diet based on strictly selected food items considered "pure and healthy" by followers. Not only these dietary habits can lead to important nutritional deficiencies, but also they may cause disturbances in family relationships as well as social isolation⁸.

Vigorexia is a subtype of *body dysmorphic disorder* that involves an obsession about being muscular. Patients suffering from this, spend excessive time in gymnastic trainings⁹. These eating patterns that might lead to being considered as a part of an Eating Disorder Not Otherwise Specified (ED-NOS), a category of eating disorder that includes patients with early aberrant eating patterns and weight management habits who do not meet the criteria for anorexia or bulimia nerviosa¹⁰. It occurs in approximately 3 to 5 percent of women between the ages of 15 and 30 in Western countries¹¹.

To our knowledge, it is the first reported case of ketoacidosis secondary to starvation in a frutarian patient. Thus, there is no published data about its prevalence, and what proportion of these patients develops ketoacidosis as a complication. During the last decade, our patient had been suffering from a progressive eating disorder, starting with a lacto-ovo

Correspondence: Francisco Arrieta Blanco
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km. 7,2
Madrid, España
E-mail: arri68@hotmail.com

Recibido: 20-VII-2010.
1ª Revisión: 12-VIII-2010.
Aceptado: 20-IX-2010.

vegetarian diet followed by a strict vegetarian diet, complying with all the alimentary habits that involve fruitarianism. After a week of complete fasting, patient was brought to our hospital by his family, alerted by his noticeable behavioural alteration. Previous week strict fasting was the cause that triggered severe ketoacidosis.

We report a case of a patient whose diet was based only on fruits, a dietary habit called fruitarianism or frugivorism, which is the most strict form of vegetarianism known up to date. In our clinical experience, followers of this way of life are vulnerable not only to suffer nutritional deficiencies, but also to develop serious metabolic impairments that may be life-threatening, as occurred in our patient.

Clinical case

A 35 year old male patient with a medical history of three previous admissions to psychiatric units was brought to the Emergency Room via ambulance, presenting with behavioural disturbances, including aggressiveness and voluntary complete fasting for over a week. In the last 10 years, the patient followed a strict vegetarian diet that leads him progressively to restrict his diet only to fruit. On presentation, patient was ill appearing with psychomotor impairment and incoherent speech. On physical examination, he was hemodynamically stable and he had a body mass index (BMI) of 16. The rest of the exam was unremarkable. Initial laboratory studies revealed, capillary glycemia 57 mg/dl; venous pH 7.08 ; HCO₃ 7.4 mM/L ; pCO₂ 25mmHg; base excess of -22.6 mM/L; Hb 13.7 g/dl; Hto 41.7 %; MCV 91.3 fl; urea 5 mg/dl; creatinine 1.26 mg/dl; sodium 129 mM/L; potassium 3.5 mM/L; chloride 105 mM/L; phosphorus 0.9 mg/dl; corrected serum calcium for albumin: 8.7 mg/dl; total proteins: 4.3 g/dl ; albumin 2.3 g/dl; amonium 22.9 uM/l (18.0-72.0) and lactate 2.61 mM/L (0.45-1.90); acetoacetate 5.1. Salicylate and ethanol levels were negative. Urinalysis was positive for ketone bodies (>150 mg/dl) (table I). These findings make us rule out Diabetic Ketoacidosis as the cause of the metabolic acidosis. Initially, the patient received normal saline 500cc/h. Then, he was started on intravenous infusion of dextrose 20% (200 grams/liter of glucose) at 200 ml/h and received bicarbonate 1/6 M. After five hours of hospitalization, hyperglycaemia of 577 mg/dl occurred requiring continuous infusion of insulin, maintaining glucose levels between 80-100 mg/dl. After 7 hours of hospitalization, the pH was 7.26; phosphorus level, 0.9 mg/dl; prothrombin time (PT), 15.7"; prothrombin activity, 56.1 %. Vitamin B₁₂-B₆-B₁ complexes, vitamin K, calcium gluconate, and magnesium sulphate were supplied via intravenous administration and sodium phosphate by continuous infusion.

On the second day of hospitalization, the phosphorus level was 2.8 mg/dl.

Table I
Biochemical markers

	Initial	5 hours	7 hours	48 hours
pH (7.35-7.45)	7.08	7.22	7.26	7.37
HCO ₃ (22-26 mM/L)	7.4	9.4	13.9	19.7
Base excess	-22.6	-18.3	-13.2	-4.8
Lactate (0.45-1.90 mM/L)	2.61		0.8	
Hb (13-17.5g/dl)	13.7		10	
Hto (40-54%)	41.7		30.5	
MCV (82-98fl)	91.3		90.9	
Prothrombin time (10.7-15.5")	15.7			
Prothrombin activity (60-130 %)	56.1			
Glucose (70-110 mg/dl)	120	577	89	123
Urea (15-45 mg/dl)	5			4
Creatinine (0.6-1.3 mg/dl)	1.26	1.07	0.9	0.83
Sodium (135-148 mM/L)	129	141	140	143
Potassium (3.5-5.5 mM/L)	3.5	4.2	3.9	3.7
Chloride (98-110 mM/L)	105	109	116	109
Calcium (8.7-10.3 mg/dl)	9.1		7.6	8
Phosphorus (2.7-4.5 mg/dl)	0.9		0.9	2.8
Amonium (18.0-72.0 uM/l)	22.9			
Total proteins (6.4-8.3 g/dl)	4.3		4.1	5
Albumin (3.8-5.4 g/dl)	2.3		2.3	
Transferrin (200-360 mg/dl)	108			
Prealbumin (20-40 mg/dl)	12.6			
RBP (3-6 mg/dl)	2.85			
B12 (200-732 pg/ml)	464			
Folate (2.8-13.5 ng/ml)	2.1			
Vitamin D (>20 ng/ml)	17			
Urine ketone bodies	>150 mg/dl			

Patient motivation for eating only fruits was based on the desire to avoid harming animals and vegetables. He only allowed himself to eat fruit because it was produced by a plant, and consumption of the fruit did not kill the plant. The patient refused to receive tube feeding claiming that "receiving enteral nutrition won't allow him to follow his dietary habit", a subclavian central venous line was placed and total parenteral nutrition was initiated with supplemental phosphate, potassium, calcium and magnesium. A psychiatric consult was requested, and a diagnosis of undetermined psychotic disorder was given. Patient remained hemodynamically stable with normal urine output.

Even though, the patient underwent strict fasting for only a week, he showed a protein-calorie malnourished state, as revealed biochemical markers of nutritional status that were obtained plasma albumine level, 2.3 g/dl; retinol-binding protein (RBP) 2.85 mg/dl; transferrin 108 mg/dl and prealbumin, 12.6 mg/dl. Al-

Table II
NPT macro and micronutrient concentrations

Total Macro and micronutrients per day	
Total volumen	1500
Total kilocalories	1250
Aminoacides (g)	8
Carbohydrates (g)	90
Lipids (g)	60
Sodium (meq)	90
Potassium (mEq)	60
Chloride (mEq)	90
Calcium (mEq)	10
Phosphorus (mmol)	20
Magnesium (mEq)	10
Zinc (mg)	9
Oligoelements	Zn 3mg; Cu 0.5mg; Cr 10 µg; Mn 0.2mg
Vitamins	Hydro and lipi-soluble vitamins daily requirements

so levels of vitamins were obtained B₁₂ 464.00 pg/ml (200.00-732.00); folate 2.10 ng/ml (2.80-13.50) and Vitamin D of 17 (30ng/ml). These findings and patient's underweight alert us of starvation as the possible cause of his ketoacidotic state. Intravenous fluid replacement and parenteral nutrition were discontinued and enteral feedings were started on hospital day 3. Also, the acidosis was resolved, and following cessation of insulin infusion, patient remained normoglycemic.

Discussion

We present the case of a male patient who was a fruitarian (exclusively fruit-based diet). One week prior to admission, patient remained under voluntary fasting and isolation, developing a severe metabolic acidosis. A week voluntary strict fasting prior to admission was considered most likely the cause of ketoacidosis^{2,12}. Initially, the presence of ketonemia and low glucose levels ruled out diabetic ketoacidosis, as the cause of severe metabolic acidosis¹³. Moreover, negative laboratory studies for toxicology and alcohol levels led us to consider starvation as the aetiology of the acid-base imbalance^{1,4}. Taking into account the patient's protein-calorie malnutrition and vitamin deficiencies (folate and vitamin D), the potential diagnosis of starvation due to his dietary practices became more important. Ketoacidosis secondary to starvation is due to a diminished insulin secretion, that leads to an increase in lipolysis and ketogenesis^{2,12}. Hyperglycemia that occurs promptly after intravenous glucose administration might be secondary to defective

insulin secretion during the early refeeding phase. There are several studies focusing on the effects of refeeding on plasma glucose and insulin levels^{5,6}. Insulin appears to play a very important role in the physiological adaptation to fasting and refeeding, in that insulin secretion decreases during fasting and increases upon refeeding^{4,6}. Several metabolic complications have been described, such as hyperglycemia and hepatic steatosis with parenteral nutrition using dextrose as the sole source of non-protein calories^{6,14}.

Frugivorism (or fruitarianism) is probably the strictest form of vegetarian diet. People who abide by this dietary restriction, eat exclusively fruit. Frugivores do not eat any animal or plant derived products, in order to avoid interrupting the natural life cycle of animals and plants. Avoiding the intake of all types of meat, fish and poultry, increases the risk of developing nutritional deficiencies, as has been observed among followers of strict vegetarian diets, who frequently end up having vitamin and mineral deficiencies^{15,16}.

Refeeding after starvation causes an increase in insulin release and an increased shift of phosphate, glucose, potassium, magnesium and water to intracellular compartments⁶. In addition, our patient presents with hyperglycemia after intravenous glucose, what is likely due to an impaired insulin secretion^{5,13}.

Fruitarian patients differ from those with anorexia nervosa in that they do not present with body image distortion or anorexigenic behavior, such as vomiting, the abuse of laxatives, etc. Their only obsession is the search for purity in all food items⁷. These food habits are only one aspect of a lifestyle chosen for spiritual, ethnic and health-related motivations.

Eating Disorder Not Otherwise Specified (ED-NOS), a category of eating disorder that includes patients with early aberrant eating patterns and weight management habits who do not meet the criteria for anorexia or bulimia nervosa¹⁰. It occurs in approximately 3 to 5 percent of women between the ages of 15 and 30 in Western countries¹¹. We consider, it is imperative that patients who practice these diets be closely monitored in order to prevent them from developing nutritional deficiencies, and thus diffusing the associated health risks which include the risk of death^{15,17,18}. The early evaluation of patients who follow these practices is essential for avoiding nutritional, social, and psychological deterioration.

References

1. Cahill GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:1-22.
2. Toth HL, Greenbaum LA. Severe acidosis caused by starvation and stress. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: E16-9.
3. Montejo JC. Contribución del soporte nutricional al tratamiento de las alteraciones neuro-musculares del paciente crítico. *Nutr Hosp* 2006; 21: 118-122.
4. Davids MR, Segal AS, Brunengraber H, Halperin M. An unusual case for ketoacidosis. *QJM* 2004; 97: 365-376.

5. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimbé RF, Shenkin A, Allison SP et al. Nutrition in clinical practice -the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 687-94.
6. Panteli JV, Crook MA. Refeeding syndrome still needs to be recognized and managed appropriately. *Nutrition* 2009; 25: 130-1.
7. Catalina ML, Bote B, Garcia F, Rios B. Ortorexia nerviosa: ¿un nuevo trastorno de la conducta alimentaria? *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32: 66-68.
8. Bartrina JA. Orthorexia or when a healthy diet becomes an obsession. *Arch Latinoam Nutr* 2007; 57: 313-5.
9. Leone JE, Sedory EJ, Gray KA. Recognition and treatment of muscle dysmorphia and related body image disorders. *J Athl Train* 2005; 40: 352-9.
10. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, American Psychiatric Association, Washington, DC 1994.
11. Putukian M. The female triad - eating disorders, amenorrhea and osteoporosis. *Med Clin North Am* 1994; 78: 345.
12. Chalasani S, Fischer J. South Beach Diet associated ketoacidosis: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 45.
13. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a Low-Carbohydrate Diet. *N Engl J Med* 2006; 354: 97-98.
14. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 625-633.
15. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 35-41.
16. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008; 29: S20-34.
17. Cartwright MM. Eating disorder emergencies: understanding the medical complexities of the hospitalized eating disordered patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16: 515-30.
18. Smith AM. Veganism and osteoporosis: a review of the current literature. *Int J Nurs Pract* 2006; 12: 302-306.

Comunicación breve

Intraobserver error associated with anthropometric measurements made by dietitians

M. Arroyo, M. Freire, L. Ansotegui, A. M^a Rocandio

Department of Nutrition and Food Sciences. Faculty of Pharmacy. University of the Basque Country (UPV/EHU). Vitoria (Álava), Spain.

Abstract

Introduction: Although dietitians play an important role in the anthropometric assessment, reports on measurements made by these health professionals rarely include estimates of measurement error.

Aim: To estimate of intraobserver precision for three common anthropometric measurements made by dietitians.

Methods: Twenty six measurers performed measurements (upper mid-arm circumference, tricipital and bicipital skinfold) in two times a sample of ten volunteers. Four precision estimates were calculated: the technical error of measurement (TEM), the relative technical error of measurement (rTEM), the coefficient of reliability (R) and the coefficient of variation (CV).

Results: For skinfold thickness, rTEM was smaller than 2.2; for circumference, rTEM was smaller than 0.6. The precision to measure skinfolds was lower than the precision to circumference. Anyway, for all measurements R showed a high degree of precision ($R > 95$).

Conclusion: Our results suggest that anthropometric parameters evaluated are sufficiently precise. However, periodical training is necessary to control and minimize the anthropometric measurement error.

(Nutr Hosp. 2010;25:1053-1056)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4854

Key words: Precision. Skinfold thickness. Circumference. Intraobserver variability. Technical error of measurement.

ERROR INTRAOBSERVADOR ASOCIADO A MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS REALIZADAS POR DIETISTAS

Resumen

Introducción: Aunque los dietistas desempeñan un papel importante en la evaluación antropométrica, las medidas registradas por estos profesionales sanitarios normalmente no incluyen estimación de errores de medida.

Objetivo: Estimar la precisión intraobservador de tres medidas antropométricas habituales realizadas por dietistas.

Métodos: Veintiséis medidores realizaron en dos ocasiones las medidas (circunferencia media del brazo, pliegue tricipital y bicipital) a una muestra formada por diez voluntarios. Se calcularon cuatro estimaciones de precisión: el error técnico de medida (ETM), el error relativo técnico de medida (ERTM), el coeficiente de fiabilidad (F) y el coeficiente de variación (CV).

Resultados: Para los pliegues, el ERTM fue menor de 2,2 y para la circunferencia el ERTM fue menor de 0,6. La precisión para medir los pliegues fue menor que para la circunferencia. De todos modos, para todas las medidas efectuadas la F mostró un elevado grado de precisión ($F > 95$).

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los parámetros antropométricos evaluados son lo suficientemente precisos. Sin embargo, es necesario un entrenamiento periódico para controlar y minimizar los errores de las medidas antropométricas.

(Nutr Hosp. 2010;25:1053-1056)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4854

Palabras clave: Precisión. Pliegues adiposos. Circunferencia. Variabilidad intraobservador. Error técnico de medida.

Correspondence: Marta Arroyo
Department of Nutrition and Food Science
Faculty of Pharmacy, University of the Basque Country
Paseo de la Universidad, 7
01006 Vitoria - Gasteiz, Spain
E-mail: marta.arroyo@ehu.es

Recibido: 11-V-2010.
1ª Revisión: 14-VI-2010.
Aceptado: 22-VII-2010.

Abbreviations

a, average of the first measurement
b, average of the second measurement
BS, bicipital skinfold
CV, coefficient of variation
d, difference between the first and second measurement
MAC, upper mid-arm circumference
N, number of volunteers measured
R, coefficient of reliability
rTEM, relative technical error of measurement
SD, standard deviation
TEM, technical error of measurement
TS, tricipital skinfold
VAV, variable average value
 $\bar{X}$, average

Introduction

Because of its importance to health, body composition is commonly investigated in epidemiologic, clinical, and population studies. Several direct and indirect methods are available to study the body composition, by the use of a specific technique mostly determined by time and financial expense¹. The most practical, simple, inexpensive and noninvasive technique is anthropometry².

Although the need for precise anthropometric measurement has been repeatedly stressed, reports on physical measurements in human populations rarely include estimates of measurement errors. In the anthropometric literature, precision refers to the degree of variability between repeated measures on a subject by the same observer (intraobserver precision) or by different observers (interobserver precision)³.

The most commonly used measures of precision are the technical error of measurement (TEM) and the coefficient of reliability (R). The use of two errors estimates, TEM and R, can provide most of the information needed to determine whether a series of anthropometric measurements can be considered precise⁴. As with any quantitative biological measure, in anthropometric assessment it is important to minimize errors. Poor precision in measurement of an anthropometric variable will lead to underestimation of correlations with other variables⁵. The main sources of imprecision errors are random imperfections in the measuring instruments or in the measuring and recording techniques.

Although dietitians play an important role in the assessment of nutritional status⁶, including anthropometry, reports on anthropometric measurements made by dietitians rarely include estimates of measurement errors. Therefore, this brief report has the objective of estimating the degree of intraobserver precision for three common anthropometric measurements made by dietitians.

Methods and Procedures

This study was conducted by twenty six dietitians (with narrow experience in anthropometric measures) after a period of theoretical orientation and practical experimentation of the different anthropometrical measurements. Each dietitian measured twice a sample of 10 volunteers (>20 years) of both genders who declared to be inactive. All individuals signed a free consent that included the procedures to be adopted and allowed the exploitation of the results found in scientific studies. The participants' privacy and anonymity were respected in the present study.

Each dietitian performed the following measurements: upper mid-arm circumference (MAC), tricipital skinfold (TS) and bicipital skinfold (BS). The measurements were made according to the method of International Society for the Advancement of Kinanthropometry⁷. Upper mid-arm circumference (MAC) was measured to the nearest 0.1 cm, using an anthropometric tape. Skinfold thicknesses (triceps and biceps) were measured to the nearest 0.2 mm using a Holtain skinfold callipers (Holtain Ltd. Crymych U.K.). All parameters were measured on the non-dominant arm.

To determine intraobserver precision, four different widely used precision estimates were calculated: the technical error of measurement (TEM), the relative technical error of measurement (rTEM), the coefficient of reliability (R) and the coefficient of variation (CV). The TEM is the most commonly used measure of precision, which is the square root of measurement error variance. TEM was calculated with the following formula⁴, where $\sum d^2$ is the summation of deviations raised to the second power and N is the number of volunteers measured.

$$TEM = \sqrt{(\sum d^2)/2N}$$

The absolute TEM was transformed into relative TEM (rTEM) in order to obtain the error expressed as percentage corresponding to the total average of the variable to be analyzed. So, the following equation was used, where VAV is the variable average value (the arithmetic mean of the mean between both measurements obtained of each volunteer for the same anthropometrical measurement).

$$rTEM = (TEM / VAV) \times 100$$

The lower the TEM obtained, the better is the precision of the appraiser to perform the measurement. The standard adopted for the evaluation of the TEM found was the beginners' standard⁸. The acceptable maximum values were 7.5% from skinfolds and 1.5% from others measures as MAC.

The coefficient of reliability (R) was calculated as percentage with the following equation³, where SD^2 is

the total intra-subject variance for the study, including measurement error.

$$R = 1 - \left(\frac{TEM^2}{SD^2} \right)$$

This coefficient shows the proportion of between-subject variance free from measurement error. Scores can range from 0 to 1, where a value of 0 indicates that all between-subject variation was due to measurement error and a value of 1 indicates that no measurement error was present. Thus, higher R values indicate greater measurement precision; we considered R values greater than 0.95 to be sufficiently precise³.

Finally, the coefficient of variation (CV) was calculated with the following formula, where $\bar{X}$ is the average of measurements and SD is the standard deviation. The CV expresses sample variability relative to the mean of the sample.

$$CV = \frac{SD * 100}{\bar{X}}$$

The statistical analysis was performed with the software package SPSS (version 18.0; SPSS Inc, Chicago IL). The significance level was established as being less than or equal to 0.05.

Results and discussion

The results of anthropometric measurements, TEM, rTEM and R values are present in table I. Measurements a and b were significantly different in all the evaluated parameters (MAC, $P < 0.001$; TS, $P < 0.05$ and BS, $P < 0.05$). The results suggest that the precision to measure skinfold sites (tricipital and bicipital) was lower than the precision to measure MAC. Significant differences were registered between TEM for MAC and TEM for skinfolds ($P < 0.001$). These results are consistent with those of previous reports^{9,10}. Martine et al.⁹, for example, reported TEM values of 0.14 for MAC and 0.29 for TS.

In order to obtain the error value we used relative measure technical error (rTEM) which shows more precision for MAC than for skinfolds. These results are consistent with those of previous reports by Uli-

jaszek and Kerr³, those who did a comparison of studies that reveals that there is a clear hierarchy in precision of different nutritional anthropometric measurements and skinfolds normally are associated with largest measurement error.

The rTEM was higher for the BS than for TS and the rTEM for TS was higher than for MAC ($P < 0.05$). The intra-observer rTEMs for circumference and skinfolds in our survey were lower to the reference values proposed by Gore et al.⁸. In all cases, intra-observer reliability was greater than 95%; these results are very similar to, or even better, than those observed by other investigators³.

Our results indicate acceptable variability in the precision of measurements of most measurements for all dietitians. Unacceptable values were only observed in the MAC for dietitians number 3 (rTEM=1.6) and number 5 (rTEM=2.4). The intra-observer variability presented acceptable results in all evaluators for the skinfolds analyzed. The results showed significant differences in the average of rTEM between three analyzed parameters, being the lowest value for the MAC, later for tricipital skinfold and finally for bicipital skinfold ($P < 0.05$).

It is worth emphasizing that, despite results being acceptable for skinfold measurements, a higher variation on the rTEM was observed for BS than for TS. This result is not in accordance with other authors who found that the higher values for rTEMs in regions of higher fat accumulation, that is, higher for TS than for BS¹¹. A possible cause of our results would be that dietitians are more acquainted with TS measurement than with BS, since tricipital is the most common skinfold thickness measures used to assess body fat.

Table II presents information on the mean ($\bar{x}$), standard deviation (SD) and CVs for the three anthropometric measurements. SD for TS was higher than SD for BS, but after computation of the coefficient of variation, BS was a larger CV than TS (because the TS mean was so much larger than the BS mean). These results are consistent with the results obtained for rTEMs.

In conclusion, our results show an acceptable precision for anthropometric parameters evaluated, taking into account that the measurers were beginners. Additionally, results suggest that the precision to measure skinfolds was lower than the precision to measure the upper mid-arm circumference. And among the two skinfolds assessed, tricipital was measured with higher

Table I
Anthropometric measurements, TEM, rTEM and R values

	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>d</i> ²	<i>TEM</i>	<i>rTEM</i>	<i>R</i>
MAC	26.7 ± 2.4	26.6 ± 2.4	0.6 ± 1.1	0.1 ± 0.1	0.6	0.997
TS	18.2 ± 4.3	18.4 ± 4.2	1.5 ± 2.6	0.2 ± 0.2	1.2	0.998
BS	10.5 ± 3.7	10.6 ± 3.8	1.7 ± 3.4	0.2 ± 0.2	2.2	0.997

MAC, upper mid-arm circumference; TS, tricipital skinfold; BS, bicipital skinfold; a, average of the first measurement; b, average of the second measurement; d, difference between the average; TEM, measure technical error; rTEM, relative technical error of measurement; R, coefficient of reliability.

Table II
Average, standard deviation and coefficient of variation

	$\bar{X}$	SD	CV
MAC	26.6	2.4	9.0
TS	18.3	4.3	23.4
BS	10.6	3.7	35.4

$\bar{X}$, average; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

precision than bicipital. So, we recommend periodical training with the objective of controlling and minimizing the anthropometric measurement error.

Acknowledgments

The authors thank all the dietitians and volunteers who participated in the study.

References

1. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (5): 566-72.
2. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 317-26.
3. Ulijaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr* 1999; 82: 165-77.
4. Ulijaszek SJ, Lourie JA. Intra- and inter-observer error in anthropometric measurement. In: Ulijaszek SJ, Mascie-Taylor CGN, eds. *Anthropometry: The individual and the population*. Cambridge University Press, Cambridge. 1994.
5. Rosner B, Willett WC. Interval estimates for correlation coefficients corrected for within-person variation: Implications for study design and hypothesis testing. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 377-386.
6. Disposición 5037 del BOE núm. 73 de 2009.
7. Norton K, Olds T, eds. *Antropometria*. Biosystem, Rosario (Argentina). 2000.
8. Gore C, Norton K, Olds T. Acreditación en antropometría: un modelo australiano. In: Norton k, Olds T, eds. *Antropométrica*. Biosystem Servicio Educativo, Argentina. 2000: 263-272.
9. Martine T, Claessens AL, Vlietinck R, Marchal G, Beunen G. Accuracy of anthropometric estimation of muscle cross-sectional area of arm in males. *Am J Hum Biol*. 1997; 9: 73-86.
10. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Sarria A, Gutierrez A, Garaulet M, Perez-Prieto R, Bueno M, Marcos A; AVENA Study Group. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition* 2003; 19(6): 481-6.
11. Marks GC, Habicht JP, Mueller WH. Reliability, dependability, and precision of anthropometric measurements – The Second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. *Am J Epidemiol* 1989; 13: 578-87.

Comunicación breve

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años

E. Izquierdo García¹, A. Fernández Ferreiro¹, P. Gomis Muñoz¹, A. Herreros de Tejada¹, J. M. Moreno Villares²

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Unidad de Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Analizar el empleo de la nutrición parenteral (NP) pediátrica en un hospital terciario en Madrid (1994-2008).

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados con NP en 2008, comparándose con 2002 y 1994.

Resultados: Recibieron NP 120, 78 y 71 niños, siendo el 1,6%, 1,3% y 1,0% respectivamente del total de ingresados (2008, 2002 y 1994). Hubo diferencias significativas en la composición en el primer día en kilocalorías y lípidos; pero no en volumen, carbohidratos ni aminoácidos. La cirugía gastrointestinal fue la indicación más frecuente. La duración media de la NP varió de $15,2 \pm 14,8$ (1994) a $11 \pm 9,8$ días (2008) ($p < 0,05$). Presentaron complicaciones el 24,8% (2008), 10,8% (2002) y 16,9% (1994) de los pacientes.

Conclusiones: En número absoluto y relativo de NP ha aumentado durante los años evaluados, aunque la duración media se ha reducido significativamente. Las complicaciones, sin embargo, han aumentado.

(Nutr Hosp. 2010;25:1057-1060)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4785

Palabras clave: Nutrición parenteral. Niño. Catéter. Estandarización. Complicaciones.

EVOLUTION OF PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION OVER THE LAST 15 YEARS IN A TERTIARY HOSPITAL IN MADRID (SPAIN)

Abstract

Objective: To analyze the use of paediatric parenteral nutrition (PN) in a tertiary level hospital in Spain (1994-2008).

Materials and methods: The charts from infants and children receiving NP in 2008 were reviewed. Data were compared with those in 1994 and 2002.

Results: 120 patients received PN, 78 and 71 corresponding to 1.6%, 1.3% and 1.0% of total admissions in 2008, 2002 and 1994 respectively. When composition of PN was compared in the first day we found significant differences in energy and lipids; but not in volume, carbohydrate, or amino acid composition. Gastrointestinal surgery was the most common indication. Mean length was 11.0 ± 9.8 days (2008) to 15.2 ± 14.8 (1994) ($p < 0.05$). Complications were present in 24.8 patients (2008), 10.8% (2002) and 16.9 (1994).

Conclusions: PN use increased along the study period, although mean length decreased. There were more complications in 2008 than in previous years.

(Nutr Hosp. 2010;25:1057-1060)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4785

Key words: Parenteral nutrition. Children. Standardization. Catheter. Complications.

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares
Unidad de Nutrición Clínica
Hospital Universitario 12 de Octubre
28041 Madrid
E-mail: Jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 8-I-2010.
1ª Revisión: 9-IV-2010.
2ª Revisión: 21-IV-2010.
Aceptado: 21-IV-2010.

Los años 1970-1980s significaron el desarrollo de la práctica de la nutrición parenteral (NP), mientras que los años 1990 supusieron un impulso en el empleo de la nutrición enteral (NE), incluso en situaciones clínicas en las que el empleo de la NP parecía incuestionable (p.ej. paciente crítico o tras cirugía digestiva)¹. El comienzo de este siglo ha supuesto un empleo racional de las técnicas de soporte nutricional, dando cabida tanto a la NE como a la NP, pero quedando reservada ésta para las situaciones en las que no pueda emplearse el tubo digestivo^{2,3}. Un planteamiento similar ocurre en Pediatría.

Fruto de esta revisión sobre la práctica de la NP en Pediatría son las guías elaboradas recientemente por la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN) junto a la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN)⁴ y la de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)⁵.

A la luz de estas consideraciones hemos creído de interés evaluar las variaciones en el uso de la NP en un hospital pediátrico entre 1994 y 2008, completando la publicación realizada años atrás⁶.

Pacientes, material y métodos

El hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, España) es un hospital terciario que dispone de 133 camas pediátricas, 16 de ellas en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Para la comparación de los resultados de los años citados se utilizó la base de datos creada al efecto para la publicación del año 2005 y se le añadieron los datos de 2008. Para este fin se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos ingresados, exceptuando las Unidades de Neonatología. Se recogieron datos demográficos de los pacientes y datos relativos a la nutrición parenteral, como composición, indicación, vía de acceso, duración, motivo de retirada y complicaciones. La prescripción de la NP a lo largo de estos 15 años se realizó siempre a través de la Unidad de Nutrición Clínica y la elaboración se realizó en el Servicio de Farmacia según un protocolo estandarizado⁷.

Se consideró recién nacido si la edad era inferior a los 28 días de vida, lactante entre los 28 días y los 2 años, preescolares entre 2 y 7 años y niños mayores por encima de esa edad (hasta los 16 años).

Existen tres posibilidades de prescripción de las NP en nuestro centro: soluciones estandarizadas, parcialmente estandarizadas (macronutrientes individualizados por kilogramo de peso y, micronutrientes estandarizados por volumen de infusión) e individualizadas (nutrientes prescritos por kg de peso).

Se consideró infección asociada a catéter en presencia de fiebre superior a 38,5°C sin focalidad y hemo-

cultivo positivo de sangre extraída a través de la luz del catéter con/sin hemocultivo periférico positivo. Se consideró alteración hepática relacionada con la NP cuando la bilirrubina conjugada fuese mayor de 2,0 g/dl y/o GGT, GOT (AST) o GPT (ALT) con valores superiores al doble de los valores normales de nuestro laboratorio en dos determinaciones consecutivas y en ausencia de alteraciones hepáticas previas.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Se utilizó la t de Student en la comparación de las variables cuantitativas y el test exacto de Fisher para las variables discontinuas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

A lo largo de periodo de estudio se produjo un aumento en el número absoluto de niños que recibieron NP. En 2008 fue de 121 pacientes frente a 71 en 2002 y 74 en 1994. Este aumento principalmente se produjo en los pacientes menores de 7 años 93 (2008), 53 (2002) y 47 (1994) aunque sin alcanzar diferencias significativas. El porcentaje de pacientes ingresados en las unidades de pediátrica que recibieron NP fue del 1,58% (2008), 1,3% (2002) y 1,0% (1994).

Mientras que la cirugía del aparato digestivo constituye la principal indicación en todos los momentos del estudio, el resto de indicaciones ha variado en función del tipo de pacientes atendidos en el hospital (aumento de la Cirugía cardíaca, disminución del número de trasplantes hepáticos) (fig. 1).

La principal vía de administración fue la vena yugular, mientras que se ha producido un aumento en el empleo de la vena femoral en detrimento del acceso subclavio (fig. 2).

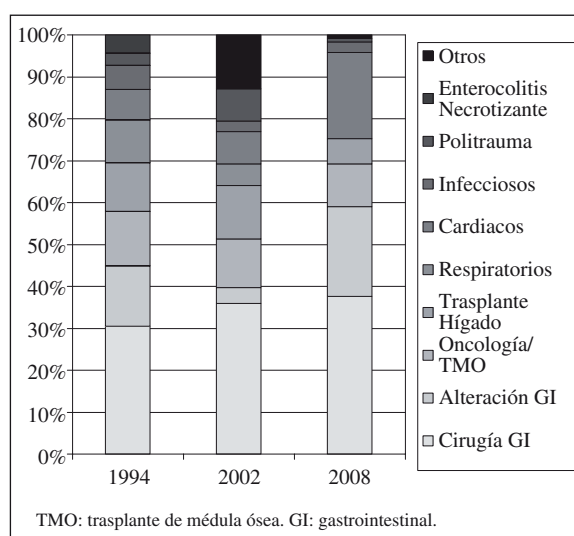


Figura 1.—Indicaciones de nutrición parenteral a lo largo del periodo de estudio.

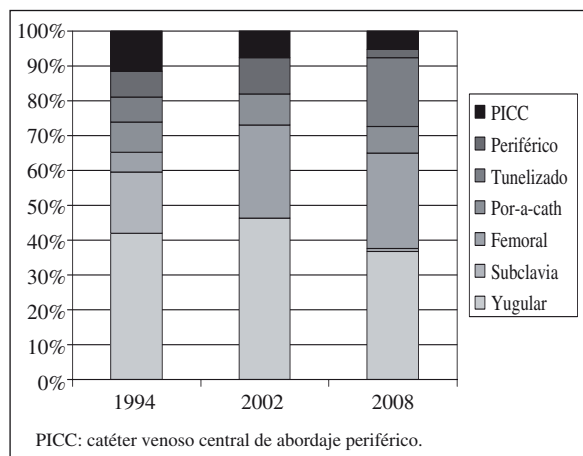


Figura 2.—Evolución en el empleo de accesos venosos para nutrición parenteral hospitalaria a lo largo del periodo de estudio (1994-2008).

La duración media de la NP disminuyó significativamente en el periodo comprendido entre 1994 y 2008 ($15,2 \pm 14,8$ días vs $11,0 \pm 9,8$ días, $p = 0,02$), pero no cuando se compara 2002 ($11,0 \pm 14,9$) con 2008, ni con 1994.

En cuanto al tipo de soluciones empleadas, existe una tendencia mantenida a utilizar NP estandarizadas, total o parcialmente, llegando a suponer alrededor de 2/3 de las NP utilizadas.

Cuando se analizó la composición del primer día de NP, se encontró un aporte calórico menor en 2008 frente a 2002 ($63,4 \pm 20,6$ vs $69,7 \pm 21,0$ kcal/día, $p = 0,04$), fundamentalmente a expensas de los lípidos ($1,9 \pm 1,0$ vs $2,2 \pm 0,7$ g/kg/día, $p = 0,02$), pero no se encontraron diferencias en el volumen ($75,9 \pm 28,0$ vs $79,9 \pm 30,8$ ml/kg/día) ni para el resto de macronutrientes: carbohidratos ($9,5 \pm 3,2$ vs $9,8 \pm 3,5$ g/kg/día), ni aminoácidos ($2,04 \pm 0,6$ vs $2,1 \pm 0,4$ g/kg/día, ns). No pudo realizarse la comparación con los datos de 1994, al no disponer de estos.

Se presentaron complicaciones en el 24,8% de los pacientes en 2008 ($p = 0,02$ respecto a 2002; ns respecto a 1994), frente a un 10,8% en 2002 y un 16,9% en 1994. Este aumento ocurrió a expensas de las complicaciones infecciosas (5,6% y 4,1% en 1994 y 2002 respectivamente), hasta alcanzar un 16,5% en 2008 ($p < 0,05$). En cambio las complicaciones hepáticas no experimentaron aumentos significativos (11,3% en 1994, 6,8% en 2002 y 7,4% en 2008).

Discusión

No hemos encontrado datos en la literatura sobre las tendencias de empleo de la NP en el paciente pediátrico hospitalizado con los cuales poder comparar nuestros resultados, excluyendo alguna referencia cuando se trata de neonatos o pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos^{8,9,10}. Una de las

principales razones estriba en la gran dispersión en los prescriptores. A diferencia de lo que ocurre en la población adulta¹¹, es excepcional en España que la NP pediátrica esté centralizada a través de una Unidad de Nutrición Clínica.

A pesar de que la NE constituye el modo principal de soporte nutricional en el paciente hospitalizado, incluyendo el paciente pediátrico crítico^{12,13}, no hemos observado una disminución en el empleo de NP a lo largo de estos 15 años, para un nivel de complejidad asistencial similar. Es más, se ha producido un aumento de un 60% a lo largo de este periodo. El reposo digestivo tras cirugía del aparato digestivo continúa siendo la primera indicación de NP hospitalaria.

Las guías españolas y europeas sobre NP en el niño, abogan por una progresión rápida en el aporte de nutrientes fuera del periodo neonatal. Esta ha sido la práctica habitual en nuestro hospital en los últimos 15 años, aunque con una tendencia a disminuir el aporte calórico total, a expensas de los lípidos, sobre todo en la última encuesta (2008). El aporte proteico adecuado desde el primer día de NP favorece el balance nitrogenado, sin aumento de las complicaciones. Cuestión distinta merece el aporte de glucosa por el riesgo de hiperglucemia y las complicaciones asociadas, especialmente en el paciente crítico¹⁴ que obligan a un avance progresivo y una monitorización estrecha.

La disponibilidad de mejores soluciones intravenosas de nutrientes y la normalización de las prácticas de prescripción y elaboración han permitido que, de forma mayoritaria se empleen mezclas ternarias como ocurre en nuestro centro. A pesar de ello un estudio reciente en hospitales españoles reflejó que más de un 40% de los hospitales preparaban de forma rutinaria las NP pediátricas con los lípidos por separado¹⁵, lo que demuestra que esta práctica no está totalmente extendida.

La estandarización de las soluciones es un buen método para disminuir errores de prescripción y elaboración, pero existe muy poca experiencia en niños. En nuestro centro se ha utilizado mayoritariamente una estandarización parcial, calculándose los electrolitos en función del volumen de la NP y añadiéndose aportes para situaciones especiales. Actualmente hemos cambiado este sistema y aportamos los micronutrientes por kg de peso de forma estándar según las recomendaciones de la SENPE/SEFH⁷.

La tasa de complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter ha aumentado de forma significativa durante los años de estudio. Ese aumento en el número de complicaciones infecciosas es paralelo al aumento en la tasa de infección nosocomial observado en los últimos años y que obliga a establecer protocolos de prevención en que se involucren todos los implicados en el manejo de catéteres venosos centrales. El aumento observado en las complicaciones hepáticas puede deberse no tanto a un crecimiento real, sino a una mejor forma de detectarlas. Las características del estudio no han permitido determinar la frecuencia de

otras complicaciones frecuentes en las NP de corta duración.

A lo largo de estos años no hemos observado diferencias relevantes ni en la prescripción, ni en la elaboración de NP en niños. La tasa de empleo ha aumentado ligeramente como lo ha hecho la tasa de complicaciones. La implementación de las guías de práctica clínica publicadas recientemente y la instauración de equipos de nutrición clínica pueden contribuir al uso mejorado de esta técnica de soporte nutricional.

Referencias

1. Mehta NM. Approach to enteral feeding in the PICU. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 377-87.
2. Jeebhoy K. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 160-3.
3. Lipman TO. Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 167-82.
4. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. ESPGHAN ESPEN Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (supl. 2): S1-S87.
5. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C y Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007; 22(6): 710-19.
6. Moreno Villares JM, Fernández Carrión F, Sánchez Días JJ, Gomis Muñoz P, León Sanz M. Current use of parenteral nutrition in a pediatric hospital. Comparison to the practice 8 years ago. *Nutr Hosp* 2005; 20: 46-51.
7. Llop Talaverón JM, Martorell Puigserver C, Mercadal Orfila G, Badía Tahull MB, Rancano I, Abascal N, et al. Automatización de la elaboración de nutrición parenteral: adecuación a la legislación actual. *Nutr Hosp* 2006; 21: 184-8.
8. De Neef M, Geukers VG, Dral A, Lindeboom R, Sauerwein HP, Bos AP. Nutritional goals, prescription and delivery in a pediatric intensive care unit. *Clin Nutr* 2008; 27: 65-71.
9. Köglmeier J, Day C, Puntis JW. Clinical outcome in patients from a single region who were dependent on parenteral nutrition for 28 days or more. *Arch Dis Child* 2008; 93: 300-2.
10. Kronh K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. parenteral nutrition with standard Solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 274-80.
11. De Luis DA, Ballesteros M, Cano I, Fernández M, Izaola O y cols. Situación actual de la nutrición clínica en la red de hospitales públicos de Castilla y León. *Nutr Hosp* 2006; 21:357-361.
12. Sánchez C, López-Herce J, Mencía S, Urbano J, Carrillo A, Bellón MJ. Clinical severity scores do not predict tolerance to enteral nutrition in critically ill children. *Br J Nutr* 2009; 102: 191-4.
13. Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 2008; 32: 520-34.
14. Preissig CM, Rigby MR. Pediatric critical illness hyperglycemia: risk factors associated with development and severity of hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2009; 155: 734-9.
15. Esteban Gómez MJ, Vicario Zubizarreta MJ, Lucena Campillo A, Moyano Sierra N, Gomis Muñoz P, de Juana Velasco P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farm Hosp* 2006; 30: 6-11.

Cartas al director**Nutrición de calidad para el enfermo crítico**

L. Santana-Cabrera, R. Lorenzo-Torrent, M. Sánchez-Palacios

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. España.

Señor Director:

El concepto de control de calidad en los cuidados críticos es un tema de cada vez mayor actualidad. Evaluar la propia actividad asistencial es necesaria en nuestra medicina actual, y uno de estos cuidados es el soporte nutricional; así cada vez se publican más trabajos donde se estudian los factores que influyen en el aporte de una nutrición artificial de calidad¹.

Actualmente todo el mundo acepta que un aporte nutricional enteral precoz y adecuado a las características del paciente, influye de forma clara en la morbi-mortalidad del paciente crítico. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos es frecuente el aporte inadecuado, debido a dos factores, por un lado, porque se proporciona un aporte calórico por debajo de las necesidades del paciente crítico y, por otro lado, por el retraso en el momento del inicio de dicho tratamiento.

Todo esto lo conocen nuestros intensivistas, y posiblemente todos nos intereseamos en instaurar precozmente la nutrición artificial de nuestros pacientes; pero sí que probablemente exista una disminución en la intensidad de la atención durante el mantenimiento del tratamiento, relegando a un segundo lugar aspectos tales como la monitorización del soporte nutricional del paciente crítico.

En nuestro servicio ha existido siempre una preocupación por dar una atención de calidad en todos los aspectos y también en lo que respecta a la calidad del tratamiento nutricional artificial. Así en 2006 publicamos un trabajo², el cual ha servido de referencia a otros autores³⁻⁵, donde estudiamos la calidad del soporte nutricional ofrecido en nuestra UCI, y con el cual objetivamos que existía una importante diferencia entre los requerimientos calóricos teóricos y la

cantidad efectivamente administrada. El conocimiento de esta situación ha permitido tomar medidas encaminadas a optimizar el soporte nutricional de nuestros pacientes, motivando al personal médico y de enfermería para llevar a cabo protocolos de nutrición que se han establecido, conjuntamente con toda una política de gestión de la calidad que ha obtenido el reconocimiento como "Servicio Certificado que gestiona sus actividades según la norma UNE-EN ISO 9001:2008"⁶. Esta certificación exige el que se realicen auditorías internas con personal asistencial y no asistencial de otros servicios, que lleva a cabo la unidad de calidad del complejo hospitalario. De esta forma se analizan periódicamente indicadores de calidad, tales como la administración de nutrición enteral precoz⁷, cuyos resultados permiten conocer la diferencia que existe entre nuestra práctica habitual con los estándares de calidad aprobados por las sociedades científicas.

Referencias

1. Cunha HFR, Salluh JIF, França MF. Intensive care physicians' attitudes and perceptions on nutrition therapy: a web-based survey. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22: 53-63.
2. Santana-Cabrera L, O'Shanahan-Navarro G, García-Martul M, Ramírez Rodríguez A, Sánchez-Palacios M, Hernández-Medina E. Calidad del soporte nutricional artificial en una unidad de cuidados intensivos. *Nutr Hosp* 2006; 21: 661-6.
3. Torres Vega A, Fuentes Carrasco M, Jiménez Márquez F, Sandoval Lima NG, Vargas Urbina B, Ocampo Olivera N. Nutrición enteral, intervención segura en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008; 22: 226-235.
4. De Conti Cartolano F, Caruso L, García Soriano F. Enteral nutritional therapy: application of quality indicators. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009; 21: 376-383.
5. González Hernández A, Pupo Portal L. Estado de la calidad de los cuidados nutricionales en una unidad de terapia intensiva neonatal. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2008; 18: 53-71.
6. Lorenzo Torrent R, Sánchez Palacios M, Santana Cabrera L, Cobian Martínez JL, García del Rosario C. Gestión de la calidad en una unidad de cuidados intensivos: implementación de la norma ISO 9001:2008. *Med Intensiva* 2010; 34: 476-82.
7. Santana Cabrera L, Sánchez-Palacios M, Rodríguez Guedes C, Hernández Medina E. Nutrición enteral precoz en la unidad de cuidados intensivos, asignatura pendiente. *Rev Calid Asist* 2010; 25:52-3.

Correspondencia: Luciano Santana Cabrera
Servicio de Medicina Intensiva del
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
Avenida Marítima del Sur s/n.
35016
E-mail: lsancabx@gobiernodecanarias.org

Recibido: 14-VI-2010.

Aceptado: 12-IX-2010.

Crítica de libros

Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo

D. A. de Luis Román, D. Bellido Guerrero y P. Pablo García Luna. 881 paginas.
Editorial: Díaz de Santos. Año de edición: 2010. I.S.B.N.: 978-84-7978-964-0

Tras 4 años de la primera edición aparece esta segunda, con grandes novedades. Sin abrir la primera hoja, ya nos encontramos la primera modificación, esta aparece en el título "*Dietoterapia, Nutrición y metabolismo*" de la mano de los editores DA de Luis, D Bellido y P.P García Luna, que aglutina a más de 100 profesionales dedicados a trabajar en la nutrición clínica.

En sus 62 capítulos (883 paginas), además de revisar ampliamente la obesidad, diabetes, lípidos y tensión arterial, este libro hace hincapié en las patologías que frecuentemente pueden llevar diferentes grados de desnutrición (patología digestiva, neurológica, oncológica, quirúrgica, infecciosa, traumatológica, etc). Sin olvidar las peculiaridades de la nutrición en las diferentes etapas de la vida y las nuevas tecnologías disponibles para nutrir al paciente de manera artificial en

situaciones límites (vías de acceso, formulaciones, etc). Este último aspecto ha producido el desarrollo de problemas éticos, e incluso legales que se revisan también en la obra. Sin olvidar la importancia de la importancia de la Gestión e Investigación en las Unidades de Nutrición clínica para llegar a utilizar en la práctica clínica todo este conocimiento existente e incluso desarrollar nuevas vías de investigación es un apartado nuevo en esta segunda edición. Y como por supuesto las nuevas tecnologías mandan, este Libro se acompaña de un Cd-rom, con toda la información gráfica plasmada en el mismo, así como un programa informático "Nutrición interactiva" desarrollado por el Dr G Olveira, que sin duda facilitará la aplicación del arte de la nutrición a nuestros pacientes.

Jesús Culebras

Nutrición Hospitalaria

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Índice anual

- Índice autores
- Índice de palabras clave
- Índice general

Vol. 25. N.º 6 • NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2010

ÍNDICE DE AUTORES

A

Abad I., 597
Abad González A. L., (Supl. 2) 48
Abilés J., (Supl. 2) 14, 23, 40, 61, 66
Abilés V. A., (Supl. 2) 7, 8, 61, 66
Acín M.^a T., 889
Acosta García H., (Supl. 2) 30, 31
Aguas Compaired M., (Supl. 2) 53
Aguilar Cordero M.^a J., 954, 1025
Aguilera García M.^a C., (Supl. 2) 57, 58
Akamine D., 382
Alcaide J., (Supl. 2) 8, 35, 51
Aldaz Francés R., (Supl. 2) 27
Alfaro Lara E., (Supl. 2) 30, 31
Alfenas R. C. G., 881
Aller R., 34, 275, 572, 630, 730, 793, 993, (Supl. 2) 5, 33
Almaraz Gómez A., 814
Almaraz Velarde R., 1034
Alonso-Iglesias E., 845
Alonso Serrano E., (Supl. 2) 41
Álvarez J., 540, 873, 920, (Supl. 2) 36
Álvarez T., 572, (Supl. 2) 33
Álvarez de Cienfuegos G., 1
Álvarez de Frutos V., (Supl. 2) 59
Álvarez Escudero C., (Supl. 2) 10
Álvarez Ferre J., 954, 1025
Álvarez Hernández J., 533, 543, 1020
Álvarez Seoane J., (Supl. 2) 24
Álvarez Vázquez P., 1041
Alves Chagas M., 250
Amaral P., 456
Amaya Lozano J. L., 999
Anderson H., (Supl. 3) 57
Andrade Troina A., 250, 437
Andújar-Plata P., 860
Ansotegui L., 1053
Aparicio Fernández A., (Supl. 2) 31
Apezetxea A., 959
Aranda P., 238
Argnani L., 613
Argüeso García M., (Supl. 2) 39
Arias M.^a D., 99
Arias García R. M., (Supl. 2) 16, 17
Armenia Hernández Hernández R., 832
Armentia A., 692
Arora N., 304
Arrieta F., 1049, (Supl. 2) 65
Arrieta J., 375, 910
Arroyo M., 1053
Artacho Martín-Lagos R., 676
Arteaga González I., (Supl. 2) 49
Artuch R., 60
Aschemann-Witzel J., 867
Asensio Flores S., (Supl. 2) 10

Asciutti L. S. R., 763
Atanasio Rincón A., (Supl. 2) 26
Atencia J. A., (Supl. 2) 42
Avilés Parra V., (Supl. 2) 38
Ayerza Casas A., 838
Ayúcar A., 375, (Supl. 2) 22, 23, 54, 55, 56

B

Babio N., 327
Bacardí Gascón M., 718, 964
Badía Tahull M., (Supl. 2) 10, 41
Baglietto Ramos M., (Supl. 3) 67
Balanzá R., 327
Ballester Vieitez A., (Supl. 2) 20, 32
Ballesteros Pomar M.^a D., 181, 299, (Supl. 2) 3, 5, 16, 17
Balsa J. A., 910, 1049, (Supl. 2) 65
Barberá R., 561
Barberá Butrón Ch., (Supl. 2) 48
Bargues Ruiz A., (Supl. 2) 32
Barón M. A., 555
Barriga Ibars C., (Supl. 2) 34
Barril G., 375
Barrio J. P., 931
Barrios Y., 80, 555
Bastida S., 193, 350, 746, 889
Basulto J., 327
Batanero R., (Supl. 2) 65
Baya Botti A., 428
Bech-Larsen T., 867
Béghin L., 311
Bellido D., 262, 1062
Bellido Castañeda V., (Supl. 2) 21
Beltrán de Miguel B., 755
Benaiges D., (Supl. 2) 19
Benedi J., 746
Benito P., 67
Berenguer R., (Supl. 2) 48
Bernal Rivas J., (Supl. 3) 44
Berisa Losantos F., (Supl. 2) 44
Bermejo Vicedo T., (Supl. 2) 28
Bernabeu-Mestre J., (Supl. 3) 10
Bernal-Orozco M.^a F., 648
Bernal Losada O., (Supl. 2) 14, 22
Bernhard A. B., 741
Blasco Guerrero M., (Supl. 2) 59
Blázquez J., (Supl. 2) 65
Bobis M. A., 725, (Supl. 2) 27
Bolaños P., 852, 984, (Supl. 2) 44, 45, 59
Borrás Almenar C., (Supl. 2) 29
Borrúel Sanz N., (Supl. 2) 4, 50
Botas P., (Supl. 2) 15
Botella F., 540

Botella-Carretero J. I., 910, 1049, (Supl. 2) 65
Bouzas P. R., 676
Braga de Aquino J. L., 468
Brambila Macías J., 867
Bravo Ramírez A. M.^a, 245
Bravo Utrera M., 864
Brea Laranjo C., (Supl. 2) 3, 5, 16, 17
Breidenassel C., 712
Breña Atienza J., (Supl. 2) 50
Bressan J., 881
Bretón Lesmes I., (Supl. 2) 10
Brosa M., 1020
Broto Cosculluela P., 838
Buccianti G., (Supl. 2) 7, 8, 53, 61, 66
Bueno Antequera Y., (Supl. 2) 15
Bueno Cabral J. E., 319
Bulló M., 327
Buño Soto A., (Supl. 2) 63
Burgos Peláez R., (Supl. 2) 4, 12, 38, 50, 60
Burini R. C., 656, 741
Buzo Sánchez J. R., (Supl. 2) 31

C

Caba Porras I., 449
Caballero-Plasencia A., 394, 1006
Caballero Riveri M., (Supl. 2) 45
Cabello Muriel A., 449
Cabeza Barrera J., (Supl. 2) 29
Cabezas G., (Supl. 2) 5
Cabot García C., (Supl. 2) 13
Cabra M.^a J., 99
Cabrera-Parra W., 207
Calañas A., 725, 959, (Supl. 2) 37
Calderón Garrido C., 810
Calderón Reyes M. E., 669
Calleja Fernández A., 181, (Supl. 2) 3, 5, 16, 17
Calvo Hernández M. V., (Supl. 2) 31
Calvo Viñuela I., (Supl. 2) 63
Camacho González de Aguilar M., (Supl. 2) 24
Camarero E., 725, 959
Camberos-Solis R., 964
Cambor Álvarez M., (Supl. 2) 10
Camilo M.^a, 422, 456, 869
Camousseigt J., 686
Campistol J., 60
Canales A., 746
Canducci E., 613
Cano M., 686
Cano Cuenca N., (Supl. 2) 25, 27
Cano Rodríguez I., 181, (Supl. 2) 3, 5, 16, 17

Canovas B., 725, 959
 Cantero Pecci D., (Supl. 2) 9, 40
 Cantó C., 949, (Supl. 2) 38, 39
 Cantón Blanco A., 781
 Cañete Estrada R., (Supl. 2) 57, 58
 Capacci S., 867
 Carabaña F., (Supl. 2) 65
 Caracena Castellanos N., (Supl. 2) 6
 Carbajo M. A., 939
 Carbonero Carreño R., 984
 Cárdenas Lagranja G., (Supl. 2) 4, 12, 38, 50
 Cardenete Ornaque, (Supl. 2) 34
 Cardona D., 540, (Supl. 2) 34
 Carrasco F., 686
 Carrasco P., 388
 Carrera M. J., (Supl. 2) 19
 Carreira J., 262
 Carrión Ortuño A., (Supl. 2) 11
 Casado García A., (Supl. 2) 10
 Casas Maldonado F., (Supl. 2) 51
 Casellas Jorda F., (Supl. 2) 4, 50
 Castelló I., (Supl. 3) 80
 Castillo M. J., 311
 Castillo T., (Supl. 2) 48
 Castillo Y., (Supl. 2) 7, 8
 Castro I. J., (Supl. 2) 63
 Castro M.^a J., 939
 Castro-Piñeiro J., 280
 Causso C., 1049
 Cea Pereira L., (Supl. 2) 36
 Celaya Pérez S., 1020
 Celis A., 648
 Cervera Peris M.^a M., (Supl. 2) 47
 Chacón Castro P., (Supl. 2) 60
 Chaia Kaippert V., 622
 Chalot F., 867
 Chaves M., 869
 Chávez Ramos J. E., 470
 Chevaile Ramos A., 245
 Chicharro L., 920, (Supl. 2) 12, 36, 50, 60
 Cícero Falcão M., 319
 Cilla A., 561
 Civantos Modino S., 1037
 Clemente Andújar M., (Supl. 2) 27
 Climente Martí M., (Supl. 2) 29
 Cobo Sacristán S., (Supl. 2) 41
 Codoceo Alquinta R., (Supl. 2) 63
 Codoñer-Franch P., 845
 Collado Hernández M.^a P., 838
 Colomo Rodríguez N., 864
 Company Dóbalo C., (Supl. 2) 12
 Conde R., 34, 53, 275, 299, 572, 630, 730, 993, (Supl. 2) 33
 Conde García M.^a C., (Supl. 2) 26, 52
 Conejo Gómez C., (Supl. 2) 22
 Contreras J., (Supl. 2) 45, 46
 Cordero M., 299
 Cordero Cruz A. M.^a, (Supl. 2) 56
 Cordero Lorenzana L., (Supl. 2) 54
 Corella D., 388, 746
 Correa Antúñez M.^a I., 999
 Corrente J. E., 656

Costa M. J. C., 763
 Cotrina Luque J., (Supl. 2) 30, 31
 Cots Seignot I., (Supl. 2) 38
 Courtois V., 350
 Creus Costas G., (Supl. 2) 54
 Cruz C., 456, 869
 Cruz I. B. M., 931
 Cuadrado Vives C., 755
 Cubero Juárez J., (Supl. 2) 34
 Cuellar L., 793, (Supl. 2) 5
 Cuerda C., 725, 920, 959, (Supl. 2) 10, 36, 37
 Culebras J. M., 533, 540, 871, 964, (Supl. 2) 62, (Supl. 3) 1
 Curiel E., 99

D

D'Addesa D., 867
 Da Fonte Ramos C., 437
 Da Rós N., 382
 Daniel de Mello E., 774
 David Castiel L., (Supl. 3) 26, 31
 De Abreu Júnior L., 319
 De Antonio Veira J. A., 549
 De Carvalho Hartmann L. G., 319
 De Cos A., 540
 De la Fuente B., 53, 692, (Supl. 2) 58
 De la Puerta C., 910
 De Luis Román D. A., 34, 53, 275, 299, 572, 630, 692, 725, 730, 793, 814, 920, 959, 993, 1062, (Supl. 2) 5, 33, 58
 De Mattos Marinho Sampaio A. B., 635
 De Melo Galvão Filho M., 319
 De Nardi L., 382
 De Pablo M. A., 1
 De Piero A., 350
 De Sebastián L., 324
 Del Castillo-Villaescusa C., 845
 Delfante A., 406
 Delgado E., (Supl. 2) 15
 Delgado Roel M., (Supl. 2) 54, 56
 Díaz M. J., (Supl. 2) 39
 Díaz N., 80
 Díaz Arce D., 322
 Díaz Ligia L. E., 341
 Díez Láiz R., 535
 Díez Liébana M.^a J., 535
 Díaz Martín A., (Supl. 2) 42
 Díaz Medina S., (Supl. 2) 47
 Díaz Méndez M.^a I., (Supl. 2) 6
 Díaz Ricós J. A., (Supl. 2) 11
 Domenech L., (Supl. 2) 38, 39
 Domenech M.^a D., 949
 Domingo M., (Supl. 2) 33
 Domínguez-Berjón F., 597
 Domínguez-Gil Hurlé A., (Supl. 2) 31
 Duarte Pimentel G., 656
 Dueñas A., 275
 Dueñas-Laita A., 692
 Dupraz H., 91

Duque I., 597
 Durán Alert P., (Supl. 2) 3, 13
 Dutra de Barcellos M., 123

E

Eguileor Partearroyo B., (Supl. 2) 53, 63
 Elio Pascual I., (Supl. 2) 3
 Elmadfa I., 325
 Ermelinda Camilo M., (Supl. 3) 1
 Escarda Fernández E., 814
 Escobar Giménez Perencín M., 126
 España Romero V., 311
 Espejo Gutiérrez de Tena E., (Supl. 2) 30, 31
 Espinosa R., (Supl. 2) 37
 Espinoza M., 555
 Espinoza Z., 378
 Estalrich Latrás J., (Supl. 2) 34

F

Faintuch J., 763
 Fariza Vicente E., (Supl. 2) 3, 5, 16, 17
 Faundez V., 686
 Faus V., (Supl. 2) 23
 Feliu Ribera A., (Supl. 2) 34
 Ferencova J., 869
 Feriche Fernández-Castanys B., 768
 Fernández M.^a, 80
 Fernández-Ballart J. D., 648
 Fernández Corada A., (Supl. 2) 26
 Fernández-Ferreiro A., 1057, (Supl. 2) 30
 Fernández García D., (Supl. 2) 35
 Fernández García J. C., 864
 Fernández López M.^a T., 1041
 Fernández Martínez N., 535
 Fernández Morales E., (Supl. 2) 22
 Fernández Morató J., (Supl. 2) 64, 65
 Fernández Vázquez A., 49
 Ferreira A. S. M., 763
 Ferreira Medeiros de França Cardozo L., 250, 437
 Ferrer Soler F., (Supl. 2) 14
 Figueras Suñol A., (Supl. 2) 41
 Figueroa-Núñez B., 107
 Filizola R. G., 763
 Florencio Ortiz L., (Supl. 2) 6, 35
 Florensa Roca A., (Supl. 2) 9
 Flores A., 80
 Flores-Castro M., 648
 Flores Cuéllar M.^a A., (Supl. 2) 53
 Fófano do Lago M., 622
 Forga M.^a, 736
 Formiga Pérez F., (Supl. 2) 13
 Forns M.^a, 641
 Fortes R. C., 586
 Fraga Rodríguez C., (Supl. 2) 12
 Freire M.^a, 1053
 Frezza M. R. P., 741

Frías L., (Supl. 2) 37
 Frigonal Ruiz A. B., (Supl. 2) 52
 Fuchs V., 378
 Fuertes Fernández-Espinar J., 838
 Fuentes Ibáñez B., (Supl. 2) 53
 Fuentes Martínez A., (Supl. 2) 27
 Fusté E., 60

G

Galán Guzmán M., (Supl. 2) 54
 Galindo P., 238
 Galindo Rueda M.^a M., (Supl. 2) 53
 Gallardo F., 99
 Gallardo M. B., 99
 Gallego S., 712
 Galván Banqueri M., (Supl. 2) 30, 31
 Gandarillas A., 597
 Garatachea N., 224
 Garaulet M., 9, 207, 270
 García A., 414, (Supl. 2) 7, 8, 66
 García B., 67
 García M., 400
 García R., 67
 García Y., 725, 959
 García Alemán J., (Supl. 2) 8, 14
 García Almeida J. M., (Supl. 2) 8, 14, 22, 35, 51, 53
 García Alvear J. L., (Supl. 3) 50
 García Aranda J., 449
 García Artero E., 311
 García Caballero M., 693
 García Cabrera E., (Supl. 2) 42
 García de Lorenzo A., 375, 540, 873, 1020
 García Díaz E., (Supl. 2) 49
 García Fernández M.^a C., (Supl. 2) 5
 García Figueiras P., (Supl. 2) 22, 23
 García Fuentes E., (Supl. 2) 35
 García Gómez C., (Supl. 2) 25
 García-Ianza C., 939
 García Juan B., 414
 García Llopis P., (Supl. 2) 32
 García López P. A., 954
 García-Lorda P., 1020
 García-Luna P. P., 725, 959, 1062, (Supl. 2) 37
 García-Manzanares Vázquez de Agredos A., (Supl. 2) 26, 52
 García Martínez E. M., (Supl. 2) 25, 27
 García Mayo L., (Supl. 2) 3, 5
 García Monje M.^a J., (Supl. 2) 23, 55
 García-Novo M.^a D., 705
 García Palma M.^a J., (Supl. 2) 9, 40
 García Perís P., 540, (Supl. 2) 10
 García Preciado V., (Supl. 2) 57
 García Raimundo E. M., (Supl. 2) 3
 García Rebollo A. J., (Supl. 2) 20
 García Rodríguez C. E., (Supl. 2) 53
 García Simón M., (Supl. 2) 39
 García-Solana Gavidia M. D., (Supl. 2) 25
 García-Talavera Espín N. V., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 García Torres F., (Supl. 2) 45, 46
 García Vázquez N., (Supl. 2) 63
 García Vieitez J. J., 535
 Garde C., 725, 920, 959
 Garnacho Montero J., (Supl. 2) 42
 Garrido M., (Supl. 2) 23
 Garrido Sánchez L., (Supl. 2) 41
 Garrigues Sebastián M. R., (Supl. 2) 25, 27
 Garzo E., 931
 Gasol Boncompié M., (Supl. 2) 41
 Gaspar I., (Supl. 2) 46
 Gassió R., 60
 Geribés Hernandis M. T., (Supl. 2) 22
 Gidlund M., 462
 Gil A., 540, (Supl. 2) 53
 Gil Campos M., (Supl. 2) 57, 58
 Gil Hernández A., (Supl. 2) 57, 58
 Gil Pérez J. D., (Supl. 2) 61
 Giménez R., 925
 Gimeno S., 67
 Giribés Veiga M., (Supl. 2) 4, 12
 Gomes Beghetto M., 774
 Gomes Da Silva R., 806
 Gómez A., (Supl. 2) 23
 Gómez P., 920
 Gómez Alonso C., 107, 470, 669
 Gómez Álvarez M.^a E., (Supl. 2) 24
 Gómez-Arenas S., 939
 Gómez Candela C., 320, 400, 725, 781, 959, (Supl. 2) 36, 63
 Gómez Canosa S., (Supl. 2) 22, 23, 55
 Gómez Enterría P., (Supl. 2) 21
 Gómez García I., (Supl. 2) 52
 Gómez González A., (Supl. 2) 51
 Gómez Lobón A., (Supl. 2) 47
 Gómez-López L., 60, 705, 810
 Gómez Martínez S., 311, 341
 Gómez Ramos M.^a J., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 Gómez Sánchez A. I., (Supl. 2) 53
 Gómez Sánchez M.^a B., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 Gómez-Ulloa D., (Supl. 2) 19, 64, 65
 Gomis Muñoz P., 49, 705, 1057, (Supl. 2) 30, 56
 González M.^a, 80
 González P., 931
 González Canga A., 535
 González Castillo S., (Supl. 2) 52
 González Contreras J., (Supl. 2) 53
 González-Gallego J., 224
 González-Gómez F., (Supl. 3) 38
 González Gross M., 311
 González Jiménez B., (Supl. 2) 35
 González Jiménez E., 954, 1025
 González Martínez E., 814
 González-Molero I., (Supl. 2) 15
 González-Montesinos J. L., 280
 González Sagrado M., 34, 275, 299, 572, 630, 730, 993, (Supl. 2) 33
 González Sarmiento E., 814

González-Valverde F. M., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 Gonzalo M., 920
 Gonzalo Córdoba Caro L., (Supl. 2) 57
 Gonzalo Marín M., (Supl. 2) 45, 46
 Goto H., 462
 Gottrand F., 712
 Gramage Caro T., (Supl. 2) 28
 Gras Colomer E., (Supl. 2) 29
 Grau S., (Supl. 2) 64
 Gregori López L., (Supl. 2) 11
 Grosembacher L., 406
 Grunert K. G., 123
 Gualdi-Russo E., 613
 Guardiola J., (Supl. 3) 38, 44
 Guardiola Wanden-Berghe R., (Supl. 2) 62
 Guarner F., 700
 Guerra-Hernández E., 768
 Guijarro de Armas M.^a G., 1037
 Guillem-Sáiz P., 388
 Guillén M., 388, 746
 Guillín-Amarelle C., 860
 Guiu Segura J. M.^a, (Supl. 2) 60
 Gulín Dávila J., 443
 Gutiérrez A., 60
 Gutiérrez S., 53, (Supl. 2) 58
 Gutiérrez Salmeán G., 378
 Guzmán Guzmán A., (Supl. 2) 53
 Guzmán-Silva M.^a A., 437

H

Hernández D., (Supl. 2) 15
 Hernández J., 1049
 Hernández M. N., (Supl. 2) 4, 43
 Hernández R., 662
 Hernández Fontana A., (Supl. 2) 9
 Hernández Griso M., (Supl. 2) 29
 Hernández Mijares A., 262
 Hernández Muniesa B., 1045
 Hernández San Salvador M., (Supl. 2) 27
 Herranz Antolín S., (Supl. 2) 59
 Herrera H. A., 662, 832
 Herrera Rodríguez V., (Supl. 2) 3
 Herrero Poch L., (Supl. 2) 18, 20, 32
 Herreros de Tejada A., 49, 1057
 Higuera Pulgar I., (Supl. 2) 10
 Higuera F. J., 193, 889
 Horta Hernández A., (Supl. 2) 59
 Huarte E., 375
 Hunot C., 648
 Hurtado Doce A., (Supl. 2) 54, 55
 Hurtado Torres G. F., 245

I

Ibarra-Ramírez F., 107, 669
 Ibarra Solis S., (Supl. 2) 28
 Iglesias M.^a L., 406

Iglesias P., 299
 Iglesias Diz D., 1041
 Iglesias-Gutiérrez E., 414
 Inaraja Bobo M. T., (Supl. 2) 24
 Infantes M., 867
 Inostroza J., 686
 Irastorza I., 705
 Irlés J. A., 725, 959, (Supl. 2) 37
 Itxaso Sebastian Ponce M., (Supl. 2) 62
 Izaola O., 34, 53, 275, 299, 572, 630, 692, 730, 793, 993, (Supl. 2) 5, 33, 58
 Izquierdo-García E., 1057, (Supl. 2) 30

J

Jacinto T., 462
 Jaramago M. J., (Supl. 2) 15
 Jáuregui Lobera I., 852, 984, (Supl. 2) 44, 45, 59
 Jiménez-Benítez D., (Supl. 3) 18
 Jiménez Cruz A., 718, 964
 Jiménez López M.^a S., (Supl. 2) 6
 Jiménez-Pavón D., 311
 Jiménez-Redondo S., 193
 Jiménez-Rodríguez R., (Supl. 3) 18, 67
 Jiménez Torres N. V., (Supl. 2) 29
 Jódar R., (Supl. 2) 10, 41
 Jover Fernández A., (Supl. 2) 3, 54

K

Kac G., (Supl. 3) 50
 Kaur G., 290
 Kaur J., 39, 290
 Kaur Saini M., 577
 Kijowska V., 867
 Kimi Uehara S., 622
 Kleinfinger S., 939
 Koglin G., 774
 Koll F., 406
 Kolsteren P. W., 428
 Koul A., 304
 Krajnak S., 869

L

Laborda L., 725, 959
 Lagarda M.^a J., 561
 Laínez López M., (Supl. 2) 45, 46
 Lambruschini N., 60
 Lamela Pitieira C. J., (Supl. 2) 24
 Larrubia M., 238
 Latre Gorbe C., (Supl. 2) 53, 63
 Leal Macho A., 999
 Leal-Mora D., 648
 Leal Soares L., 250, 437
 Leandro Merhi V. A., 126, 468

Lecha M., 725, 959
 Lechuga Campoy J. L., 823
 Leis Trabazo R., (Supl. 2) 58
 Leite R. F., 763
 Leiva Badosa E., (Supl. 2) 10, 41
 León Sanz M., 49, 873, 1020, (Supl. 2) 30, 56
 Lerma Gaude V., (Supl. 2) 27
 Leyes P., 736
 Librelotto J., 746
 Lima R. L. F. C., 763
 Lima D'Andrea C., 622
 Liso Rubio F. J., (Supl. 2) 20
 Llácer Furió A., (Supl. 2) 11
 Llácer Vinyes R., (Supl. 2) 11
 Llop Talaverón J., (Supl. 2) 10, 41
 Llopis J., 238
 Llopis Salvia P., (Supl. 2) 32
 Lobato Dias Consoli M., 806
 Lobo G., 920, (Supl. 2) 9, 17, 51
 Loncon P., 686
 Lopes Cardoso A., 317
 Lopes Rosado E., 18, 622
 Lopes Souto D., 18
 López L., 597
 López M.^a A., 1014
 López P., 67
 López Casado M. A., (Supl. 2) 51
 López de la Torre M., 262
 López Gallego M.^a J., (Supl. 2) 20
 López García M., 443
 López Gómez J. J., 181, (Supl. 2) 3, 5, 16, 17, 38
 López Guzmán A., 299
 López López M.^a V., (Supl. 2) 20
 López Martín C., (Supl. 2) 14
 López Otyero M.^a J., 1041
 López Pérez B., (Supl. 2) 26
 López Sánchez P., (Supl. 2) 26
 López Sandomingo L., (Supl. 2) 36
 López Sobaler A. M.^a, 366
 López Tinoco M.^a J., (Supl. 2) 32
 López Ventura M., 549
 López Villodre P., 113
 Lorenzo-Torrent R., 1061
 Lorenzo-Tovar M.^a L., 1006
 Loria Kohen V., 320
 Loshuertos E., (Supl. 2) 13
 Lozano Fuster M., 543
 Lucendo Villarín A., (Supl. 2) 52
 Luengo L. M., 725, 781, 959, 1034, (Supl. 2) 15, 57
 Luna López V., (Supl. 2) 9, 40, 61
 Luque E., 939
 Lyle D., 867

M

Machado Ramírez M.^a J., (Supl. 2) 9, 40
 Maciá Botejara E., 999, (Supl. 2) 20
 Maciel Fonseca L., 806
 Madruga Acerete D., (Supl. 2) 37

Madero R., 400
 Maestá N., 656
 Maia Leite L. H., 635
 Maldonado A., 299
 Malo Poyatos M.^a C., (Supl. 2) 29
 Mangues Bafalluy M. A., (Supl. 2) 34
 Manios Y., 311
 Manjón L., (Supl. 2) 65
 Maravall Royo F. J., (Supl. 2) 9
 Marcos A., 341
 Marcos Olivares S., 549
 Marcos Sánchez A., 700
 Mardones F., (Supl. 3) 57
 Margalef Vernet C. I., (Supl. 2) 6, 35
 María González Rodríguez A., (Supl. 2) 36
 Maria Morais Oliveira E., 622
 Marín M., 400
 Marín M. G., (Supl. 2) 46
 Marín-Casino M., (Supl. 2) 65
 Marín Pozo J. F., 449
 Mariscal-Arcas M., 394, 1006
 Marqués de Oliveira M.^a R., 126
 Marques-Dias M.^a J., 317
 Márquez S., 280
 Márquez Vacaro J. A., (Supl. 2) 42
 Marta I., 597
 Martí A., 540
 Martí E., 725, 920, 959
 Martín B., 692
 Martín T., 793, (Supl. 2) 5
 Martín Calvo S., (Supl. 2) 20
 Martín Carrillo S., 832
 Martín Folgueras T., (Supl. 2) 49
 Martín-Núñez G., (Supl. 2) 42
 Martín Palmero A., 400
 Martínez A. B., 394
 Martínez C., 725, 920, 959, (Supl. 2) 36
 Martínez Y., 925
 Martínez-Costa C., 705, 810
 Martínez de Victoria E., (Supl. 3) 80
 Martínez Faedo C., (Supl. 2) 21
 Martínez Gómez M. J., (Supl. 2) 37
 Martínez-Jiménez M.^a D., (Supl. 2) 57
 Martínez López de Castro N., (Supl. 2) 24
 Martínez Maicas H., (Supl. 2) 39
 Martínez Nieto J. M., 823
 Martínez Núñez M.^a E., 1045
 Martínez-Olmos M. A., 725, 860, 959, (Supl. 2) 37
 Martínez Prieto M., (Supl. 2) 15
 Martínez Reina A., (Supl. 2) 22
 Martínez Seguí M. J., 113
 Martínez Zazo A., 810
 Mateo Lázaro M.^a L., (Supl. 2) 44
 Mateu N., (Supl. 2) 19
 Mateu-de Antonio J., (Supl. 2) 19, 64, 65
 Matía P., 725, 920, 959
 Maurel J., 736
 Mauriz J. M., 872, 931
 Mazzocchi M., 867

McBride E., 422
 Meertens L., 80
 Megia Colet A., (Supl. 2) 6, 35
 Mehdad A., 422, 456
 Mellado Pastor C., (Supl. 2) 7, 8, 61, 66
 Melo A. L., 586
 Menéndez A. M.^a, (Supl. 2) 40
 Menéndez Cuervo S., (Supl. 2) 24
 Menéndez Torre E., (Supl. 2) 21
 Mesa García M.^a D., (Supl. 2) 53
 Mesejo Arizmendi A., (Supl. 2) 39
 Miguel R., 456
 Mijares Zamuner M., (Supl. 2) 48
 Millá Villarroel R., (Supl. 2) 13
 Millán Brito E., 72
 Miranda Romero P., (Supl. 2) 24
 Mittal N., 290
 Mitzi Brentani M.^a, 382
 Mokoroa A., 400
 Moliner Urdiales D., 311
 Molinero O., 280
 Molpeceres V., 931
 Monereo Megías S., 1037
 Monseny Belda R., (Supl. 2) 3
 Montalvo Zenarruzabeitia Z., 414
 Montano M. E., 931
 Montañó Martínez J. M., 1037
 Monteagudo C., 1006
 Monteiro Grillo I., 422, 456, 869
 Montemerlo H., (Supl. 2) 40
 Montiel Trujillo A., (Supl. 2) 8
 Mora J., 280
 Mora Alfaro M. J., (Supl. 2) 25, 27
 Morais A., 705
 Morales Falo E. M.^a, 270
 Morán Penco J. M., 999
 Moreiras Tuny O., 755
 Moreno J. M., 920
 Moreno L. A., 311, 712
 Moreno Castilla C., (Supl. 2) 9
 Moreno Fernández J., (Supl. 2) 52
 Moreno Pérez O., (Supl. 2) 48
 Moreno Torres R., (Supl. 2) 53
 Moreno Villares J. M., 533, 543, 705, 810, 1057, (Supl. 2) 30, 36, 56
 Morente C., (Supl. 2) 7, 8
 Morcillo S., (Supl. 2) 15
 Morillo M.^a, 53, (Supl. 2) 58
 Muñoz A., 99, 725, 959
 Muñoz C., 299
 Muñoz J., 949, (Supl. 2) 38, 39
 Muñoz M., (Supl. 2) 19
 Muñoz P. L., 692
 Muñoz Aguilar A., (Supl. 2) 46
 Muñoz Botero N. A., 231
 Muñoz Codoceo R. A., (Supl. 2) 37
 Muñoz de la Corte R., (Supl. 2) 30, 31
 Muñoz Moreno M. F., 814
 Mur Blanch N., (Supl. 2) 34
 Mur Villar N., 954, 1025
 Murillo C., 662
 Muro M., 1049
 Muros de Fuentes M., (Supl. 2) 16

Murri-Estal R., 845
 Murri-Pierri M., (Supl. 2) 35, 42

N

Naddaf G., 80
 Nagai M.^a A., 382
 Nath Sanyal S., 577
 Navarro Calero J., 549
 Navarro Cano P., (Supl. 2) 28
 Navarro Polo J. N., (Supl. 2) 41
 Navas V. M., 705, 810
 Navas Carretero S., 256
 Navaza Carro J., (Supl. 2) 32
 Navia Lombán B., 366
 Nicolás Hernández M., 606, 797
 Niedzwiedzka B., 867
 Nogueira J., 622
 Nova E., 341
 Novaes M. R. C. G., 586
 Novalbos Ruiz J. P., 823, (Supl. 3) 67
 Núñez F., (Supl. 2) 5
 Nus M., 746

O

Ocaña-Wilhelmi L., (Supl. 2) 35
 Ocón J., 67
 Ocón M.^a J., 120
 Olea-Serrano F., 394, 1006
 Olgado Ferrero F., 1034
 Oliva García J. G., (Supl. 2) 50
 Olivar Roldán J., 400
 Oliveira P. A., 462
 Ollero J. C., (Supl. 2) 37
 Ollo Tejero B., (Supl. 2) 31
 Olveira Fuster C., (Supl. 2) 42, 46
 Olveira Fuster G., 781, 864, (Supl. 2) 15, 42, 45, 46
 Olza Meneses J., (Supl. 2) 57, 58
 Ordoñez J., 549, 725, 959
 Ordóñez Fernández L., (Supl. 2) 24
 Ordóñez Payán R., (Supl. 2) 39
 Orduña R., 925
 Ortega F. P., 311
 Ortega Anta R. M.^a, 366
 Ortiz Leyba C., (Supl. 2) 42
 Ortiz Navarro M. R., (Supl. 2) 25, 27
 Ortiz-Solorzano J., 939
 Oter González I., (Supl. 2) 56
 Outeiriño Blanco E., 1041
 Oya Álvarez de Morales B., 449

P

Pacheco A., 686
 Pacheco D., 572, (Supl. 2) 33
 Padilla López C. A., 954, 1025
 Padilla Romero L., (Supl. 2) 14
 Pagán Núñez F. T., (Supl. 2) 25
 Pagotto Fogaça K. C., 126

Palacios Gil -Antuñano N., 414
 Palomar Fernández C., (Supl. 2) 28
 Pardo A., 686
 Pardos Martínez C., 838
 Parés R. M., 725, 959
 Parra Baños P., 797
 Parri A., (Supl. 2) 19
 Pascual Martínez M., (Supl. 2) 25
 Pascual Ramírez L., (Supl. 2) 41
 Passos de Jesus R., 382
 Pastor Alborch R., (Supl. 2) 60
 Pavón de Paz I., 1037
 Pedrón-Giner C., 705, 725, 810, (Supl. 2) 37
 Peinó R., 860
 Peiró Martínez I., (Supl. 2) 54
 Penacho A., 299, 725, 920, 959
 Pencaho Lázaro M.^a A., (Supl. 2) 44
 Peñalva Arigita A., (Supl. 2) 4, 50
 Pere Abrodo E., (Supl. 2) 13
 Pérez C., (Supl. 2) 7, 8
 Pérez Aragón A., (Supl. 2) 51
 Pérez Civantos D., 1034
 Pérez de la Cruz A., (Supl. 2) 51, 61
 Pérez-Llamas F., 1014
 Pérez Moya C., 949
 Peteiro-González D., 860
 Pereyra F., 400, (Supl. 2) 6, 16, 50
 Pérez A., 662
 Pérez L. A., 49
 Pérez M.^a I., (Supl. 2) 53
 Pérez R., (Supl. 2) 45, 46
 Pérez Asensio D., (Supl. 2) 13
 Pérez Cano A. M.^a, 231
 Pérez Castrillón J. L., 275
 Pérez Cueto F. J. A., 123, 428, 867
 Pérez de Heredia F., 9
 Pérez de la Cruz A. J., 238, 695, 725, 925, 959, (Supl. 2) 17, 36, 40, 53, 66
 Pérez Díaz A., 72
 Pérez Durillo F. T., 676
 Pérez Granados A. M.^a, 256
 Pérez Guillén A., 832
 Pérez Macazaga V., (Supl. 2) 47
 Pérez-Miguelsanz M.^a J., 207
 Pérez Morales M.^a E., 718
 Pérez Moya C., (Supl. 2) 38, 39
 Pérez Parente D., (Supl. 2) 24
 Pérez Plasencia A., (Supl. 2) 27
 Pérez-Portabella C., 400, 540, (Supl. 2) 4, 12, 38, 50, 60
 Pérez Roca C., (Supl. 2) 17
 Pérez Sancho E., (Supl. 2) 39
 Pérez Santana M. B., (Supl. 2) 45
 Pérez-Valero V., (Supl. 2) 15
 Pérez Villagran S., 823
 Pertega Díaz S., (Supl. 2) 54
 Pibernat Tornabell A., (Supl. 2) 13
 Picó Alfonso A., (Supl. 2) 48
 Piernas Sánchez C. M.^a, 270
 Pimentel G. D., 741
 Pinal Osorio I., 1041
 Piñeiro Corrales G., (Supl. 2) 18, 20, 32

Piorecka B., 867
 Pita Gutiérrez F., (Supl. 2) 22, 23, 54, 55, 56
 Pita Martín de Portela M. L., (Supl. 2) 40
 Planas Vila M., 400, 540, 873, 1020
 Planella Farrugia C., (Supl. 2) 13
 Planells E., 238
 Plasencia L. M., (Supl. 2) 45
 Plaza Bayo A., (Supl. 2) 44
 Pons Busom M., (Supl. 2) 53, 63
 Pons Portas N., (Supl. 2) 13
 Porras Pérez N., (Supl. 2) 42, 46
 Portero-McLellan K. C., 656
 Pou Soler C., 549
 Prats-Oliván P., 193
 Prenafeta Torres J., (Supl. 2) 34
 Prieto G., 705
 Prieto Morín C., (Supl. 2) 16
 Prieto-Tenreiro A. M.^a, 860
 Primo D., (Supl. 2) 33
 Proy Vega B., (Supl. 2) 25, 27
 Puente D. M., (Supl. 2) 9
 Puerta C., 1049
 Puertollano E., 1
 Puertollano M.^a A., 1
 Puigdevall V., 299
 Puiggrós C., 725, 959, (Supl. 2) 4, 12, 37, 50, 60
 Pujol Vilmé M. D., (Supl. 2) 34
 Punín Crespo E., (Supl. 2) 18

Q

Quevedo Juanals J., (Supl. 2) 47
 Quiles L., 388
 Quintana C., 378

R

Rabassa-Soler A., 725, 959, (Supl. 2) 37
 Ramió Montero E., (Supl. 2) 53
 Ramírez Alvarado M.^a M., 72
 Ramírez Córcoles A., (Supl. 2) 25
 Ramírez Lechuga J., 85
 Ramírez Moreno J. M.^a, 1034
 Ramón Real E., (Supl. 2) 11
 Ravasco P., 422, 456, 869, (Supl. 3) 57
 Recôva V. L., 586
 Redecillas S., 705
 Reis C. E. G., 881
 Renedo Miró B., (Supl. 2) 60
 Répasy J., 311
 Requena Rolanía T., 700
 Requena Toro M.^a V., (Supl. 2) 14
 Resano H., 123
 Rey Rilo T., (Supl. 2) 56
 Reyes M.^a D., 949, (Supl. 2) 38, 39
 Ricci E., 613
 Riestra Fernández M., (Supl. 2) 21

Rimblas M., (Supl. 2) 19
 Rinaldi A. E. M., 741
 Rincón A. A., (Supl. 2) 26
 Río M.^a E., 91
 Río Mata J., (Supl. 2) 14, 22
 Rioja Vázquez R., (Supl. 2) 8, 14, 22, 51, 53
 Ríos Blanco J. J., (Supl. 2) 63
 Ríos Enríquez O., 768
 Ríos Rull P., (Supl. 2) 50
 Rivas A., 394
 Rivas Camps T., (Supl. 2) 13
 Rivas García F., 1025
 Rivas Marín J., (Supl. 2) 35
 Rivero Urgüell M., (Supl. 2) 34
 Robles Marcos M., 1034
 Roca M.^a L., (Supl. 2) 51
 Roca M.^a M., (Supl. 2) 14, 35
 Roca Arumi M., (Supl. 2) 38
 Roca Rossellini N., (Supl. 2) 53, 63
 Rocandio A. M.^a, 1053
 Rocha N., (Supl. 2) 19
 Rodeiro Marta S., (Supl. 2) 18
 Rodota L., 406
 Rodríguez A., (Supl. 2) 61, 66
 Rodríguez G., 712
 Rodríguez M.^a M., (Supl. 2) 31
 Rodríguez S., (Supl. 2) 61, 66
 Rodríguez Álvarez S. J., 1037
 Rodríguez Gay C., 814
 Rodríguez Herrera R., 231
 Rodríguez Lucas F., (Supl. 2) 29
 Rodríguez Marcos L., (Supl. 2) 45
 Rodríguez Martín A., 823, (Supl. 3) 18, 67
 Rodríguez Martínez G., 838
 Rodríguez Montes J. A., 540
 Rodríguez Moratinos A. B., (Supl. 2) 34
 Rodríguez-Orozco A. R., 107, 470, 669
 Rodríguez Penin I., (Supl. 2) 36
 Rodríguez Pérez K., (Supl. 2) 9
 Rodríguez Pozo A., 26
 Rodríguez-Rodríguez E., 366
 Rodríguez Rosich A., (Supl. 2) 9
 Rodríguez Samper M. C., (Supl. 2) 25
 Rodríguez Sangrador M., 755
 Rojas P., 686
 Rojas Gómez M. P., 231
 Rojo Martínez G., (Supl. 2) 42
 Romeo J., 341
 Romero A., 725, 959, (Supl. 2) 37
 Romero E., 34, 275, 299, (Supl. 2) 33
 Romero F., 561
 Romero Sánchez J. M., (Supl. 3) 67
 Roncero I., (Supl. 2) 15
 Rosa G., 622
 Rubio Navarro J., 549
 Ruiz E., 299
 Ruiz J. R., 280, 311
 Ruiz Cruz C., (Supl. 2) 28
 Ruiz García J., 669
 Ruiz López M.^a D., 676, 925

Ruiz Martín de la Torre R., (Supl. 2) 26
 Ruiz Nava J., (Supl. 2) 8, 51
 Ruiz Sánchez D., (Supl. 2) 24
 Ruiz Santana S., 540
 Russolillo G., 540

S

Saavedra Juárez N., 470
 Saba A., 867
 Sabin Urquia P., (Supl. 2) 60
 Saenz Santamaría J., 999
 Sagalés M., (Supl. 2) 19
 Sagarra E., (Supl. 2) 19
 Sahagún Prieto A. M.^a, 535
 Salaorni S., 382
 Salas E., (Supl. 2) 65
 Salas J., 540
 Salas-Salvado J., 327
 Sales M. M., 462
 Sallan L., 120
 Salleras Compte N., (Supl. 2) 13
 Samper Villagrasa M.^a P., 838
 Sánchez C., 238
 Sánchez Alarcón J., (Supl. 2) 34, 65
 Sánchez Álvarez C., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 Sánchez-Campillo M.^a, 1014
 Sánchez Crespo M.^a J., (Supl. 2) 20
 Sánchez Girall P., (Supl. 2) 15
 Sánchez López A. M.^a, (Supl. 2) 17
 Sánchez López C. L., (Supl. 2) 34
 Sánchez-Migallón J. M., 725, 959
 Sánchez-Muniz F. J., 193, 350, 746, 889
 Sánchez Muñoz C., 85
 Sánchez Ortiga R., (Supl. 2) 48, 56
 Sánchez-Palacios M., 125, 1061
 Sánchez Perona J., 1025
 Sánchez Roitz C., 72
 Sánchez Ruiz de Gordoia M., (Supl. 2) 26
 Sánchez Splitman A., (Supl. 2) 41
 Sánchez Yáñez E., (Supl. 2) 53
 Sancho Gómez A., (Supl. 2) 12
 Sanhueza M.^a E., 686
 San Martín L., 299
 Santaella M.^a C., (Supl. 2) 61, 66
 Santana Cabrera L., 125, 1061
 Santana Porben S., 127, 971
 Santos Rey D., (Supl. 2) 9
 Sanyal N., 39, 290
 Sanz Valero J., 949, (Supl. 2) 60, 61, 62, (Supl. 3) 26, 31
 Saracho Domínguez H., (Supl. 2) 8, 51
 Sarto Guerri B., (Supl. 2) 4
 Sastre Heres A. J., (Supl. 2) 24
 Schoenenberger Arnaiz J. A., 26
 Schoppen S., 256
 Scott C. B., 325
 Sebastián Bonel M.^a F., 838

Seco Vilarinho C., (Supl. 2) 22
 Segura del Pozo J., 597
 Seguro Gurrutxaga H., (Supl. 2) 4, 12, 38
 Seisdedos Elcuaz R., (Supl. 2) 26
 Sequeira López da Silva J. T., 1034
 Serrano Lázaro A., (Supl. 2) 39
 Shankar B., 867
 Sharma P., 39
 Sierra Vega M., 535
 Simats Oriol G., (Supl. 2) 38
 Sirvent Ochando M., 113
 Sjöström M., 311
 Smillie L., 867
 Socías Manzano S., (Supl. 2) 29
 Sola Morena M. D., (Supl. 2) 25
 Solanas Galindo A. B., 838
 Solano Fraile M.^a E., (Supl. 2) 6, 35
 Solano L., 80
 Soler Páez F. A., 231
 Soler Ramón J., (Supl. 2) 54
 Solla Buceta M., (Supl. 2) 54
 Som Castillo A., 85
 Soriguer F., (Supl. 2) 15, 42, 45, 46
 Sorlí J. V., 388
 Soto A., 262
 Soto M. J., 597
 Sotos-Prieto M., 388
 Strand M., 867
 Suárez P., 725, 959
 Suárez Gutiérrez A., (Supl. 2) 16
 Suárez Llanos J. P., (Supl. 2) 50
 Sun Ho H., 406
 Sunyer Esquerra N., (Supl. 2) 27

T

Tantiña S., (Supl. 2) 19
 Tanwar L., 304
 Tapia Guerrero M. J., 864, (Supl. 2) 45, 46
 Tarragó Alcoverro A., (Supl. 2) 6, 35
 Teba Torres C., 53, (Supl. 2) 58
 Teles Boaventura G., 250, 437
 Téllez Torres A., (Supl. 2) 39
 Terroba M. C., 793, (Supl. 2) 5
 Tinahones Madueño FJ., (Supl. 2) 8, 14, 22, 35, 42, 51
 Tojo R., (Supl. 2) 58
 Torino F., 91
 Torralba C., 1014
 Torrent R. L., 125

Torres-Luque G., 224
 Torrinas R. S., 462
 Tortajada-Girbés M., 845
 Toselli S., 613
 Toulson Davisson Correia M.^a I., 806
 Toxqui L., 350
 Trabal J., 736
 Traill W. B., 867
 Tubau Molas M., (Supl. 2) 10, 41
 Tumas R., 317
 Turrini A., 867

U

Úbeda N., 414
 Ucha Sanmartín M., (Supl. 2) 24
 Ugalde Jáuregui L., 125
 Ulibarri Pérez I., (Supl. 2) 17, 63
 Urgeles Planella J. R., (Supl. 2) 47
 Urioste Fondo A., 181, (Supl. 2) 16

V

Valdés S., (Supl. 2) 15
 Valenza Peña M.^a C., 954
 Valeri Blanco E., 984
 Valero García I., (Supl. 2) 41
 Valero Zanuy M.^a A., 49, (Supl. 2) 30, 56
 Valle Díaz de la Guardia A. M.^a, (Supl. 2) 29
 Valle Jiménez M., (Supl. 2) 58
 Valls-Bellés V., 845
 Vaquero M. P., 193, 256, 350, 889
 Varea V., 641
 Varela-Moreiras G., 207
 Vasquez Monllor P. A., 428
 Vázquez C., 910, 1049, (Supl. 2) 65
 Vázquez González C., (Supl. 2) 12
 Vázquez López C., (Supl. 2) 24
 Vázquez Pulgar E., 107
 Vega Piñero B., 1037
 Velasco C., (Supl. 2) 33
 Velasco J., 394, 1006
 Velasco M. C., 572
 Velasco Gimeno C., (Supl. 2) 10
 Velasco Zarzuelo M., (Supl. 2) 12
 Vélez Díaz-Pallarés M., (Supl. 2) 28
 Vendrell Ortega J., (Supl. 2) 6, 35
 Vento Rehus R., (Supl. 2) 39
 Ventosa M., 793, (Supl. 2) 5

Verbeke W., 123, 867
 Vicario Bermúdez J. M.^a, (Supl. 2) 44
 Vicente Oliveros N., (Supl. 2) 28
 Vicente Rodríguez G., 311
 Vicente Valor M.^a I., (Supl. 2) 32
 Vidal Casariego A., 181, 725, 959, (Supl. 2) 3, 5, 16, 17
 Vidal Cortes P., (Supl. 2) 22, 23, 54, 55, 56
 Vieira M.^a A., 317
 Vila A., (Supl. 2) 19, 64, 65
 Vilaseca M. A., 60
 Vilarasau Farré C., (Supl. 2) 3, 54
 Vilchez López F., (Supl. 2) 8, 51
 Villalobos M.^a E., 889
 Villalobos Gámez J. L., (Supl. 2) 8, 14, 22, 51, 53
 Villar Gallardo J., (Supl. 2) 42
 Villar-Taibo R., 860
 Villatoro M., (Supl. 2) 19
 Virgili Casas N., 920, (Supl. 2) 3, 10, 13, 36, 54
 Vizmanos B., 648

W

Waitzberg D. L., 382, 462
 Wanden-Berghe Lozano C., 543, 725, 949, 959, (Supl. 2) 36, 38, 39, 60, 61, 62, (Supl. 3) 1, 80
 Wärnberg J., 341
 Weisstaub A., (Supl. 2) 40
 Wellman R., 939
 Wills J., 867

Y

Ying Chía C., 319

Z

Zabala Díaz M., 85
 Zago L., 91
 Zamarrón I., 910, 1049, (Supl. 2) 65
 Zamora Navarro S., 270, 1014
 Zapata A., 725, 959
 Zomeño Ros A. I., 606, 797, (Supl. 2) 4, 43
 Zorilla B., 597
 Zurro Hernández J., 814

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE

-55CT polimorfismo de UCP3

Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572

α 1-antitripsina

Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72

α 1-glicoproteína ácida

Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72

Acceso a la información

El acceso a la información como determinante social de la salud, (Supl. 3) 26

La búsqueda de información científica sobre las Ciencias de la Nutrición en Internet, (Supl. 3) 31

Aceite de oliva

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Aceite de pescado

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

El estado de activación celular influye en la modulación de la expresión del HLA-DR en la superficie de los monocitos/macrófagos humanos mediante una emulsión lipídica parenteral de aceite de pescado, 462

Aceites

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Acelerómetro

Utilización de los acelerómetros para la medida de la actividad física y el gasto energético en personas mayores, 224

Ácido eicosapentaenoico

Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736

Ácidos

Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231

Ácidos grasos

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Ácidos grasos n-3

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Acidosis D-láctica

Acidosis D-láctica secundaria a síndrome de intestino corto, 864

Actividad antiproliferativa

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, 561

Actividad física

Utilización de los acelerómetros para la medida de la actividad física y el gasto energético en personas mayores, 224

Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280

Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad, 823

Actividad física y grasa corporal total

El estatus socioeconómico influencia la condición física en adolescentes europeos. El estudio HELENA, 311

Adecuación glucémico

Utilización del contaje de hidratos de carbono en el tratamiento dietético de la diabetes mellitus, 18

Adherencia al patrón de dieta mediterránea

Comparación de dos métodos para evaluar la calidad de la dieta mediterránea en una muestra representativa de jóvenes del sur de España, 1006

Adipocitoquinas

Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Adiponectina

Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275
Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina, 881

Adolescentes

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428
Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid, 814
Hábitos alimenticios y estado nutricional de los adolescentes de Emilia-Romagna, Italia, 613

Adulto

Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales, 860

Adulto mayor

Ecuación para estimar peso corporal en ancianas mexicanas a partir de medidas antropométricas, 648
Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

***Agaricus sylvaticus* hongos**

Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586

Agentes antineoplásicos

Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736

AGP n-3

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Agregación plaquetaria

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Alaninaminotransferasa

Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal, 846

Albúmina

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Álcalis

Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231

Alcalosis metabólica

Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Alcohol

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Algoritmo de Framingham

Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67

Alimento funcional

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Alimentos dietéticos

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238

Almacenamiento y Recuperación de la Información

La búsqueda de información científica sobre las Ciencias de la Nutrición en Internet, (Supl. 3) 31

Alteraciones gastrointestinales

Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586

Alteraciones metabólicas

Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586

Ambulatorio

Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793

América Latina

- Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 10
- La influencia de la desigualdad en la desnutrición de América Latina: una perspectiva desde la economía, (Supl. 3) 38
- Comercio internacional y crecimiento económico: ¿cómo influyen en el hambre de América Latina?, (Supl. 3) 44
- Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual, (Supl. 3) 50

Aminoácidos

- Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho desnutridas, 382

Análisis por áreas pequeñas

- Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597

Análisis por impedancia bioeléctrica de multifrecuencia

- Estudio y clasificación de la adiposidad abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional de Garaulet et al., en la práctica clínica, 270

Análogos de somatostatina

- Fístula linfática cervical: manejo conservador, 1041

Ancianos

- Utilización de los acelerómetros para la medida de la actividad física y el gasto energético en personas mayores, 224
- Ecuación para estimar peso corporal en ancianas mexicanas a partir de medidas antropométricas, 648
- Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera, 676

Anemia ferropénica

- Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350

Anemias

- Nutrición y anemias en pacientes graves, 100
- Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555

Ansiedad

- Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de la alimentación de jóvenes con obesidad, 641

Antecedentes de riesgo

- Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954

Antiinflamación

- Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Antioxidante

- Modulación mediada por licopeno de la clastogenicidad hepática inducida por 7,12 dimetilbenz (A) antraceno en ratones macho Balb/c, 304
- Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Antropometría

- Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245
- Estudio y clasificación de la adiposidad abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional de Garaulet et al., en la práctica clínica, 270
- Impedancia bioeléctrica sobreestima la grasa corporal con sobrepeso y subestima en mujeres brasileñas obesas: una comparación con la ecuación Segal, 741
- Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad, 838
- Ecuación para estimar peso corporal en ancianas mexicanas a partir de medidas antropométricas, 648
- Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura, 656
- Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670
- Métodos de valoración del estado nutricional, (Supl. 3) 57

Antropometría materna

- Asociación entre la antropometría materna y el producto de la gestación, 832

Antropometría neonatal

- Asociación entre la antropometría materna y el producto de la gestación, 832

Apoproteína B

- Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal, 846

Apoptosis

- Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

Apoyo nutricional

Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE, 959

Arginina

Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793

Aspirina

El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290

Atención primaria

Implicaciones de la desnutrición en atención primaria, (Supl. 3) 67

Aversiones

Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate, 414

Ayuno

Prevención del síndrome de realimentación, 1045
Cetoacidosis severa secundaria a frugitarismo, 1049

BAROS

¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925

Bases de Datos Bibliográficas

La búsqueda de información científica sobre las Ciencias de la Nutrición en Internet, (Supl. 3) 31

Bebidas a base de zumo de frutas

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, 561

Bifidobacterias

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Bioética

Glosario de términos y expresiones frecuentes de Bioética en la práctica de la Nutrición Clínica, 543

Biopsia

Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572

Bolivia

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Bypass gástrico

Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67

Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis

Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Calcio

Revisión y futuras perspectivas sobre las ingestas recomendadas de calcio, 366

Calidad

Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto, 443

Calidad de la grasa dietética

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014

Calidad de vida

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238

Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586

Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736

Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional, 782

¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925

Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG). Diez años de experiencia, 949

Cambios de peso

Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009, 718

Cáncer colorrectal

Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586

Cáncer de cabeza y cuello

Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793

Cáncer de colon

Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

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, 577

Cáncer de mama

Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954

Cáncer de próstata

Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 423

Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 457

Caratinoides

Modulación mediada por licopeno de la clastogenicidad hepática inducida por 7,12 dimetilbenz (A) antraceno en ratones macho Balb/c, 304

Carne baja en grasa

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Carne enriquecida en pasta de nuez

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Castilla y León

Polimorfismo Trp64Arg del gen receptor beta 3: frecuencia alélica e influencia en la resistencia a la insulina en un estudio multicéntrico de Castilla y León, 299

Catéter

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057

Cáusticos

Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231

CCi

Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80

CDC

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Células de cáncer de colon

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, 561

Células natural killer

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Cetoacidosis severa

Cetoacidosis severa secundaria a frugitarismo, 1049

Ciclismo

Estudio de los hábitos alimentarios de los ciclistas de la selección española de mountain bike, 85

Ciclo estrogénico

Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437

Circunferencia

Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, 1053

Circunferencia de cintura

Estandarización de la circunferencia de cintura (WC), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262

Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 423

Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 457

Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura, 656

Circunferencias

Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre, 662

Cirrosis y hepatopatías crónicas

Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597

Cirugía bariátrica

¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925

Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en “Y” de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964

Cirugía cervical

Fístula linfática cervical: manejo conservador, 1041

Cirugía cosmética

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reactiva en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763

Citoquinas

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Codificación

Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la estrategia de salud de la Unión Europea; una aportación española, 873

Coefficiente de inteligencia

Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60

Colesterol

Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Colitis ulcerosa

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Comercio

Comercio internacional y crecimiento económico: ¿cómo influyen en el hambre de América Latina?, (Supl. 3) 44

Complicaciones

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057

Complicaciones diabéticas

Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Complicaciones neonatales

Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120

Comportamiento ingestivo

Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931

Composición corporal

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate, 414

Impedancia bioeléctrica sobreestima la grasa corporal con sobrepeso y subestima en mujeres brasileñas obesas: una comparación con la ecuación Segal, 741

Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica, 686

Comunicación

Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 1

Comunidad de Madrid

Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597

Condición física

El estatus socioeconómico influencia la condición física en adolescentes europeos. El estudio HELENA, 311

Conducta alimentaria

Propiedades psicométricas de la versión española del inventario de “food craving”, 984

Consenso SENPE-SEDOM

Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la estrategia de salud de la Unión Europea; una aportación española, 873

Consumo de café

Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388

Consumo de macronutrientes

Consumo de macronutrientes y estilo de vida en pacientes con trasplante renal que acudieron a un evento deportivo nacional, 107

Contenido de hidratos de carbono

Utilización del conteo de hidratos de carbono en el tratamiento dietético de la diabetes mellitus, 18

Control del peso

Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos, 852

Control dietético

Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60

Convulsiones

Convulsiones secundarias a hipomagnesemia severa en paciente con intestino corto, 1037

Coste de la enfermedad

El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES®, 1020

Coste-efectividad

Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional, 782

Costes sanitarios

El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES®, 1020

Crecimiento

Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad, 838

Crecimiento económico

Comercio internacional y crecimiento económico: ¿cómo influyen en el hambre de América Latina?, (Supl. 3) 44

Creencias irracionales

Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos, 852

Creencias sobre los alimentos

Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos, 852

Cribado

Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales, 860

Cuidados domiciliarios

La nutrición parenteral pediátrica domiciliaria: procedimientos, experiencias y reflexiones, 705

Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008, 725

Daño oxidativo

Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Deficiencia de hierro

Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555

Déficit de tiamina

Encefalopatía de Wernicke asociada a nutrición parenteral total, 1034

Déficit de vitamina A

Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120

Delgadez

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Densitometría

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Deportes

Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280

Deportes de combate

Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate, 414

Depresión

Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de la alimentación de jóvenes con obesidad, 641

Derivación biliopancreática

Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120

Desayuno mediterráneo

Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad, 1025

Descriptores de Ciencias de la Salud

La búsqueda de información científica sobre las Ciencias de la Nutrición en Internet, (Supl. 3) 31

Desigualdad social

La influencia de la desigualdad en la desnutrición de América Latina: una perspectiva desde la economía, (Supl. 3) 38

Desigualdades en la Salud

El acceso a la información como determinante social de la salud, (Supl. 3) 26

Desigualdades sociales en salud

Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597

Desnutrición

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer, 400

Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renopancreático, 407

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencia geriátricas, 549

Influencia del método de evaluación de la prevalencia de la desnutrición hospitalaria: una comparación entre dos periodos, 774

Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la estrategia de salud de la Unión Europea; una aportación española, 873

El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES®, 1020

Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 1

Notas para una historia de la desnutrición en la Iberoamérica del siglo XX, (Supl. 3) 10

Análisis de determinantes sociales de la desnutrición en Latinoamérica, (Supl. 3) 18

La influencia de la desigualdad en la desnutrición de América Latina: una perspectiva desde la economía, (Supl. 3) 38

Comercio internacional y crecimiento económico: ¿cómo influyen en el hambre de América Latina?, (Supl. 3) 44

Implicaciones de la desnutrición en atención primaria, (Supl. 3) 67

Determinantes sociales

Análisis de determinantes sociales de la desnutrición en Latinoamérica, (Supl. 3) 18

DEXA

Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica, 686

Diabetes

Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327

Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388

Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931

Diabetes mellitus

Utilización del conteo de hidratos de carbono en el tratamiento dietético de la diabetes mellitus, 18

Relación del polimorfismo GL359A del receptor endocanabinoide CB1 y la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus, 34

Estandarización de la circunferencia de cintura (WC), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262

Diálisis

Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555

Diámetro abdominal sagital

Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura, 656

Diarreas

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Diclofenaco

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, 577

Dieta

Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280

Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 423

Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 457

Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto Optiford), 756

Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina, 881

Dieta baja en calorías

Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Dieta baja en grasa

Efecto de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, 730

Dieta baja en hidratos de carbono

Efecto de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, 730

Dieta de jóvenes del sur de España

Comparación de dos métodos para evaluar la calidad de la dieta mediterránea en una muestra representativa de jóvenes del sur de España, 1006

Dieta mediterránea

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

La terapia de comportamiento en el tratamiento de la obesidad (II): papel de la dieta mediterránea, 9

Digestión gastrointestinal *in vitro*

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, 561

Disacaridasas

El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290

DMH

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, 577

Duración de lactancia materna

Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954

Educación de postgrado

La formación en nutrición en Iberoamérica, (Supl. 3) 80

Educación profesional

La formación en nutrición en Iberoamérica, (Supl. 3) 80

Efectos pleiotrópicos

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Eficacia

Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional, 782

Ejercicio anaeróbico láctico

Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Embarazo

Asociación entre la antropometría materna y el producto de la gestación, 832

Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre, 662

Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954

Empoderamiento

Análisis de determinantes sociales de la desnutrición en Latinoamérica, (Supl. 3) 18

Emulsiones grasas parenterales

El estado de activación celular influye en la modulación de la expresión del HLA-DR en la superficie de los monocitos/macrófagos humanos mediante una emulsión lipídica parenteral de aceite de pescado, 462

Encefalopatía de Wernicke

Encefalopatía de Wernicke asociada a nutrición parenteral total, 1034

Energía

Estudio de los menús escolares servidos en colegios de Granada, 394

Enfermedad cardiovascular

Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350

Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388

Enfermedad celíaca

Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrino-lógicos y nutricionales, 860

Enfermedad de Crohn

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181

Enfermedad inflamatoria intestinal

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181

Enfermedad renal crónica

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Enfermedades autoinmunes

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Ensayo clínico

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Enterorragia

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Error técnico de medida

Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, 1053

España

Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto Optiford), 756

Estado nutricional

Consumo de macronutrientes y estilo de vida en pacientes con trasplante renal que acudieron a un evento deportivo nacional, 107

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736

Métodos de valoración del estado nutricional, (Supl. 3) 57

Estado nutritivo

Hábitos alimenticios y estado nutricional de los adolescentes de Emilia-Romagna, Italia, 613

Estandar

Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños, 449

Estándares

Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto, 443

Estandarización

Estandarización de la circunferencia de cintura (WC), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057

Estatinas

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Estatus socioeconómico

El estatus socioeconómico influye en la condición física en adolescentes europeos. El estudio HELENA, 311

Esteatohepatitis no alcohólica

Efecto de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, 730

Esteatosis

Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572

Estilo de vida

Consumo de macronutrientes y estilo de vida en pacientes con trasplante renal que acudieron a un evento deportivo nacional, 107

Estrategia para la salud

Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la estrategia de salud de la Unión Europea; una aportación española, 873

Estrés oxidativo

Modulación mediada por licopeno de la clastogenicidad hepática inducida por 7,12 dimetilbenz (A) antraceno en ratones macho Balb/c, 304

“Estudio Guadix”

Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad, 1025

Estudios de transporte

El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290

Estudios ecológicos

Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual, (Supl. 3) 50

Etoricoxib

Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

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, 577

Evaluación nutricia

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Evaluación nutricional

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91

Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renopancreático, 407

Influencia del método de evaluación de la prevalencia de la desnutrición hospitalaria: una comparación entre dos periodos, 774

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera, 676

Métodos de valoración del estado nutricional, (Supl. 3) 57

Evidencia científica

Declaraciones consensuadas en el Workshop “Probióticos y Salud: evidencia científica”, 700

Exposición solar

Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto Optiford), 756

Expresión de la COX-2

Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

FAAH

Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Factores de riesgo

Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad, 823

Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Factores de riesgo cardiovascular

Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 53

Fármacos

La fibra dietética y su interacción con los fármacos, 535

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

Fenilalanina

Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60

Fenilcetonuria

Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60

Fibra

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Efecto inmunomodulador de la fibra, probióticos y simbióticos en las diferentes etapas de la vida, 341

Fibra dietética

Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327

La fibra dietética y su interacción con los fármacos, 535

Fibrinógeno

Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72

Fístula linfática

Fístula linfática cervical: manejo conservador, 1041

Fitosteroles

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Fluorescencia pireno

El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290

Focos de criptas aberrantes

Efecto del etoricoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 40

Formación

Formación en Nutrición: de la universidad a la especialidad, 540

Formación de concepto

Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 1

Fórmula inmunomoduladora

Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal, 798

Fracaso renal

Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: consenso SEN-SENPE, 375

Fractura de cadera

Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera, 676

Frugitarismo

Cetoacidosis severa secundaria a frugitarismo, 1049

Frutas

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reativa en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763

FTIR

El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290

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, 577

Función endotelial

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Galletas

Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 53

Gasto energético

Utilización de los acelerómetros para la medida de la actividad física y el gasto energético en personas mayores, 224

Gastrostomía

Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG). Diez años de experiencia, 949

Gen del receptor canabinoide

Relación del polimorfismo GL359A del receptor endocanabinoide CB1 y la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus, 34

Geriátrico

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencia geriátricas, 549

Gestación

Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120

Gestión del Conocimiento para la Investigación en Salud

El acceso a la información como determinante social de la salud, (Supl. 3) 26

Glosario

Glosario de términos y expresiones frecuentes de Bioética en la práctica de la Nutrición Clínica, 543

Glutamina

Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho desnutridas, 382

GNRI

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencia geriátricas, 549

Gráficas de referencia

Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad, 838

Grasa corporal

Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 423

Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 457

Impedancia bioeléctrica sobreestima la grasa corporal con sobrepeso y subestima en mujeres brasileñas obesas: una comparación con la ecuación Segal, 741

Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre, 662

Grasa cutánea

Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208

Grasa muscular

Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208

Grasa troncal

Estudio y clasificación de la adiposidad abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional de Garaulet et al., en la práctica clínica, 270

Grasa visceral

Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208

Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura, 656

Glutamina

Nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, 49

Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793

Hábitos alimenticios

Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate, 414

Hábitos alimenticios y estado nutricional de los adolescentes de Emilia-Romagna, Italia, 613

Hemodiálisis

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica, 686

Hemoglobina

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Hepatoesteatosis

Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología del hígado tras resecciones intestinales parciales, 999

Hierba del chanco

Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437

Hierro

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91

Hígado graso no alcohólico

¿Es útil la valoración de las transaminasas hepáticas para el screening del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos?, 712

Hígado regeneración

Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho desnutridas, 382

Hiperproteico

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencia geriátricas, 549

Hipertensión

Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275

Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388

Hipofosfatemia

Prevención del síndrome de realimentación, 1045

Hipomagnesemia

Convulsiones secundarias a hipomagnesemia severa en paciente con intestino corto, 1037

Historia

Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 10

HLA-DR

El estado de activación celular influye en la modulación de la expresión del HLA-DR en la superficie de los monocitos/macrófagos humanos mediante una emulsión lipídica parenteral de aceite de pescado, 462

Homocisteína

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238

Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal, 846

Hospital a domicilio

Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG). Diez años de experiencia, 949

Hospitalización

Influencia del método de evaluación de la prevalencia de la desnutrición hospitalaria: una comparación entre dos periodos, 774

ICC

Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80

Íleo posoperatorio

La alimentación oral precoz posoperatoria tiene un impacto positivo en pacientes sometidos a resección colónica: resultados de un estudio piloto, 806

IMC

Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80

Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renopancreático, 407

Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencia geriátricas, 549

Impedancia bioeléctrica

Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245

Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica, 686

Indicadores del estado nutricional

Validación de un índice pronóstico de mortalidad a través de indicadores del estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave, 378

Índice de Masa Corporal

Estandarización de la circunferencia de cintura (WC), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Índice Internacional de Calidad de la Dieta (DQI-I)

Comparación de dos métodos para evaluar la calidad de la dieta mediterránea en una muestra representativa de jóvenes del sur de España, 1006

Índice trombogénico

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogénesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Inequidad Social

El acceso a la información como determinante social de la salud, (Supl. 3) 26

Infancia

Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad, 823

Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad, 838

Inflamación

Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Inflamación subclínica

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reactiva en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763

Ingesta

Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231

Ingesta dietética

Ingesta dietética en un grupo de pacientes fumadores de marihuana, 692

Ingesta recomendada

Revisión y futuras perspectivas sobre las ingestas recomendadas de calcio, 366

Inmunidad

Nutrición y anemias en pacientes graves, 100

Inmunomodulación

Efecto inmunomodulador de la fibra, probióticos y simbióticos en las diferentes etapas de la vida, 341
Declaraciones consensuadas en el Workshop “Probióticos y Salud: evidencia científica”, 700

Inmunonutrición

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1
Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793

Inmunonutrientes

Nutrición y anemias en pacientes graves, 100

Insuficiencia renal

Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: consenso SEN-SENPE, 375

Insuficiencia renal crónica

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238

Insulin resistencia

Relación del polimorfismo GL359A del receptor endocanabinoide CB1 y la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus, 34
Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572

Interacción

La fibra dietética y su interacción con los fármacos, 535

Interacciones dieta-fármacos

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193

Intervención nutricional

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reactiva en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763

Intestino corto

Convulsiones secundarias a hipomagnesemia severa en paciente con intestino corto, 1037

Inulina

Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 53

Inventario de food craving

Propiedades psicométricas de la versión española del inventario de “food craving”, 984

Lactación

Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250

Lactobacilos

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Latinoamérica

La formación en nutrición en Iberoamérica, (Supl. 3) 80

Leptina

Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80
Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275

Linaza

Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250

Linfocitos

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1
Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Lipemia postprandial

Lipemia postprandial y moléculas de adhesión endotelial en mujeres españolas premenopáusicas y postmenopáusicas, 256

Lípidos

Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina, 881

Lípidos dietéticos

Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARgamma 2, 622

Malnutrición

- Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: consenso SEN-SENPE, 375
- Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal, 798
- Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual, (Supl. 3) 50

Malnutrición materna

- Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120

Marcadores inflamatorios

- Niveles de resistina y marcadores inflamatorios en pacientes con obesidad mórbida, 630

Marihuana

- Ingesta dietética en un grupo de pacientes fumadores de marihuana, 692

Masa corporal

- Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre, 662

Masa grasa

- Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica, 686

Médula ósea

- Nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, 49

Melatonina

- Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931

Menú escolar

- Estudio de los menús escolares servidos en colegios de Granada, 394

Metabolismo del hierro

- Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350

Metodología

- El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES®, 1020

Micronúcleo

- Modulación mediada por licopeno de la clastogenicidad hepática inducida por 7,12 dimetilbenz (A) antraceno en ratones macho Balb/c, 304

MNA

- Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Modificación dietética

- Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Moléculas de adhesión

- Lipemia postprandial y moléculas de adhesión endotelial en mujeres españolas premenopáusicas y postmenopáusicas, 256

Monitorización

- Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto, 443

Mortalidad

- Validación de un índice pronóstico de mortalidad a través de indicadores del estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave, 378
- Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597
- Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009, 718
- Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964

Mountain bike

- Estudio de los hábitos alimentarios de los ciclistas de la selección española de mountain bike, 85

Mujeres adolescentes

- Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto Optiford), 756

NAE (excreción renal neta de ácidos)

- Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Neoplasia

- Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer, 400

Neoplasias colorrectales

- Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736
- Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal, 798

NEPAD

Estado actual de la nutrición enteral pediátrica en España: la importancia del registro NEPAD, 810

Niño

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057

Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual, (Supl. 3) 50

Niños y adolescentes

Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280

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, 577

Nottingham health profile

¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925

NPID

Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: consenso SEN-SENPE, 375

Nutrición

Nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, 49

Estudio de los hábitos alimentarios de los ciclistas de la selección española de mountain bike, 85

Nutrición y anemias en pacientes graves, 100

Formación en Nutrición: de la universidad a la especialidad, 540

Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid, 814

Nutrición Artificial por vía Parenteral

Protocolización de la Nutrición Artificial por vía Parenteral. Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso, 26

Nutrición comunitaria

Implicaciones de la desnutrición en atención primaria, (Supl. 3) 67

Nutrición enteral

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181

Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008, 725

Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG).

Diez años de experiencia, 949

Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE, 959

Nutrición enteral domiciliaria

Estado actual de la nutrición enteral pediátrica en España: la importancia del registro NEPAD, 810

Nutrición enteral perioperatoria

Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal, 798

Nutrición parenteral

Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho desnutridas, 382

Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto, 443

Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños, 449

Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057

Nutrición parenteral domiciliaria

La nutrición parenteral pediátrica domiciliaria: procedimientos, experiencias y reflexiones, 705

Estudio transversal sobre la prevalencia de la Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) y Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España: datos del Grupo NADYA, 920

Nutrición parenteral intradiálisis

Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: consenso SEN-SENPE, 375

Nutrición parenteral total

Encefalopatía de Wernicke asociada a nutrición parenteral total, 1034

Nutrición precoz

La alimentación oral precoz posoperatoria tiene un impacto positivo en pacientes sometidos a resección colónica: resultados de un estudio piloto, 806

Nutrientes

Estudio de los menús escolares servidos en colegios de Granada, 394

Nutrigenómica

Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350

Obesidad

- Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 53
- Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72
- Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208
- Estandarización de la circunferencia de cintura (WC), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262
- Polimorfismo Trp64Arg del gen receptor beta 3: frecuencia alélica e influencia en la resistencia a la insulina en un estudio multicéntrico de Castilla y León, 299
- Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327
- Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 423
- Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428
- Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 457
- Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572
- ¿Es útil la valoración de las transaminasas hepáticas para el screening del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos?, 712
- Impedancia bioeléctrica sobreestima la grasa corporal con sobrepeso y subestima en mujeres brasileñas obesas: una comparación con la ecuación Segal, 741
- Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid, 814
- Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad, 823
- Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos, 852
- Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA, 635
- Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de la alimentación de jóvenes con obesidad, 641
- Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura, 656

- Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina, 881
- Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964
- Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Obesidad abdominal

- Estudio y clasificación de la adiposidad abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional de Garaulet et al., en la práctica clínica, 270

Obesidad en el preadolescente

- Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad, 1025

Obesidad mórbida

- Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67
- Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARgamma 2, 622
- Niveles de resistina y marcadores inflamatorios en pacientes con obesidad mórbida, 630
- ¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925
- Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Octreótido

- Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax, 113

Olmesartan

- Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275

Osteoporosis

- Estudio transversal sobre la prevalencia de la Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) y Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) (en España: datos del Grupo NADYA, 920

Ovario

- Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437

Pancreatitis aguda grave

Validación de un índice pronóstico de mortalidad a través de indicadores del estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave, 378

Pautas de ingestión

Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931

Pediatría

Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños, 449

La nutrición parenteral pediátrica domiciliar: procedimientos, experiencias y reflexiones, 705

Percentiles bolivianos de crecimiento

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobrestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Pérdida de peso

Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009, 718

Influencia del método de evaluación de la prevalencia de la desnutrición hospitalaria: una comparación entre dos periodos, 774

Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964

Pérdida de peso preoperatoria

Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939

Perfil calórico

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014

Perfil lipídico

Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250

Personas mayores

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014

Peso corporal

Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327

Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA, 635

Peso corporal y mediciones

Ecuación para estimar peso corporal en ancianas mexicanas a partir de medidas antropométricas, 648

Pliegues adiposos

Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, 1053

Pobreza

La influencia de la desigualdad en la desnutrición de América Latina: una perspectiva desde la economía, (Supl. 3) 38

Polifenoles

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, 561

Polimorfismo

Relación del polimorfismo GL359A del receptor endocanabinoide CB1 y la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus, 34

Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Polimorfismo APOA4

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Postgrado

Formación en Nutrición: de la universidad a la especialidad, 540

Postmenopausia

Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80

Lipemia postprandial y moléculas de adhesión endotelial en mujeres españolas premenopáusicas y postmenopáusicas, 256

PPARγ2

Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARγ2, 622

PRAL (potencial carga renal ácida)

Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Precisión

Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, 1053

Preferencias

Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite pertenecientes a disciplinas de combate, 414

Pregrado

Formación en Nutrición: de la universidad a la especialidad, 540

Premenopausia

Lipemia postprandial y moléculas de adhesión endotelial en mujeres españolas premenopáusicas y postmenopáusicas, 256

Presión arterial

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Prevalencia

Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid, 814

El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES®, 1020

Prevención

Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954

Prevención del síndrome de realimentación, 1045

Principios bioéticos

Glosario de términos y expresiones frecuentes de Bioética en la práctica de la Nutrición Clínica, 543

Privación social

Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid, 597

Probióticos

Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181

Efecto inmunomodulador de la fibra, probióticos y simbióticos en las diferentes etapas de la vida, 341

Declaraciones consensuadas en el Workshop “Probióticos y Salud: evidencia científica”, 700

Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 972

Prohepcidina

Pro-hepcidinam su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555

Prolina

Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho desnutridas, 382

Prostaciclina

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogénesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Próstata

Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250

Proteína C reactiva

Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reativa en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763

Proteínas totales

Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar, 670

Protocolización

Protocolización de la Nutrición Artificial por vía Parenteral. Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso, 26

Protoporfiria eritrocitaria

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91

Prueba pronóstica

Validación de un índice pronóstico de mortalidad a través de indicadores del estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave, 378

Pubertad

Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437

Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal, 846

Quilotórax

Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax, 113

Quimioprevención

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, 577

Rata

Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931

Ratones

Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250

Recomendaciones

Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60

Referencias de crecimiento

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Registro pediátrico online

Estado actual de la nutrición enteral pediátrica en España: la importancia del registro NEPAD, 810

Registros

Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008, 725

Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE, 959

Relación hepato-intestinal

Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología del hígado tras resecciones intestinales parciales, 999

Resección colorrectal

La alimentación oral precoz posoperatoria tiene un impacto positivo en pacientes sometidos a resección colónica: resultados de un estudio piloto, 806

Resección intestinal

Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología del hígado tras resecciones intestinales parciales, 999

Residencias públicas

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014

Resistencia a la insulina

Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275

Efecto de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, 730

Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPARgamma 2, 622

Relación del polimorfismo C358A del enzima del sistema endocanabinoide (hidrolasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993

Resistencia natural

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Resistina

Niveles de resistina y marcadores inflamatorios en pacientes con obesidad mórbida, 630

Resonancia magnética

Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208

Retinol plasmático

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91

Revisión

Revisión y futuras perspectivas sobre las ingestas recomendadas de calcio, 366

Riesgo cardiovascular

Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67

Riesgo nutricional

Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera, 676

Riesgo quirúrgico

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91

Salud

Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280

Salud cardiovascular

Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Salud gastrointestinal

Declaraciones consensuadas en el Workshop “Probióticos y Salud: evidencia científica”, 700

Sedentarismo

Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad, 283

Sensibilidad a la insulina

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Servicios de atención de salud a domicilio

Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE, 959

SIDA

Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA, 635

Siglo XX

Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana, (Supl. 3) 10

Síndrome de intestino corto

Acidosis D-láctica secundaria a síndrome de intestino corto, 864

Síndrome de realimentación

Prevención del síndrome de realimentación, 1045

Síndrome metabólico

Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67

¿Es útil la valoración de las transaminasas hepáticas para el screening del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos?, 712

Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal, 846

Sistema inmune

Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1

Sobrecarga de hierro

Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350

Sobrecrecimiento bacteriano

Acidosis D-láctica secundaria a síndrome de intestino corto, 864

Sobrepeso

Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327

Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428

Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA, 635

Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid, 814

Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad, 1025

Soporte nutricional

Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax, 113

Glosario de términos y expresiones frecuentes de Bioética en la práctica de la Nutrición Clínica, 543

La nutrición parenteral pediátrica domiciliaria: procedimientos, experiencias y reflexiones, 705

Registro del Grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008, 725

Suplemento nutricional

Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional, 782

Taurina

Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910

Té

Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388

Tecnología de la información

El acceso a la información como determinante social de la salud, (Supl. 3) 26

Tejido adiposo visceral

Estudio y clasificación de la adiposidad abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional de Garaulet et al., en la práctica clínica, 270

Telmisartan

Efectos de telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275

Terapia cognitiva

La terapia de comportamiento en el tratamiento de la obesidad (II): papel de la dieta mediterránea, 9

Terapia de grupo

La terapia de comportamiento en el tratamiento de la obesidad (II): papel de la dieta mediterránea, 9

Terapia nutricional

Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231

Test de esfuerzo

Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768

Tomografía computerizada

Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 208

Transaminasas

¿Es útil la valoración de las transaminasas hepáticas para el screening del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos?, 712

Trasplante

Nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, 49

Trasplante renal

Consumo de macronutrientes y estilo de vida en pacientes con trasplante renal que acudieron a un evento deportivo nacional, 107

Trasplante renopancreático

Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renopancreático, 407

Trastornos alimentación

Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de la alimentación de jóvenes con obesidad, 641

Trastornos de la conducta alimentaria

Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos, 852

Trastornos mentales

Propiedades psicométricas de la versión española del inventario de “food craving”, 984

Tratamiento

Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en “Y” de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964

Tratamiento de la obesidad

La terapia de comportamiento en el tratamiento de la obesidad (II): papel de la dieta mediterránea, 9

Triglicéridos de Cadena Media (TCM)

Fístula linfática cervical: manejo conservador, 1041

Trombosis

Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889

Tromboxano

El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogenesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la apolipoproteína A4, 747

Trp64Arg beta 3 adrenoreceptor

Polimorfismo Trp64Arg del gen receptor beta 3: frecuencia alélica e influencia en la resistencia a la insulina en un estudio multicéntrico de Castilla y León, 299

Útero

Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437

Validación psicométrica

Propiedades psicométricas de la versión española del inventario de “food craving”, 984

Valoración de menús

Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014

Valoración global subjetiva

Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renopancreático, 407

Valoración global subjetiva generada por el paciente (VSG-GP)

Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer, 400

Valoración nutricional

Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer, *400*

Variabilidad intraobservador

Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, *1053*

Vegetales

Consumo de frutas y vegetales, y proteína C-reactiva en mujeres sometidas a cirugía cosmética, *763*

Venezuela

Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre, *662*

VIH

Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA, *635*

Vitamina A

Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios, *91*

Vitamina B

Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, *238*

Vitamina D

Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: estudio de los cinco países (Proyecto Optiford), *756*

Zumo de pomelo

Principales interacciones dieta-fármaco que afectan a la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, *193*

ÍNDICE GENERAL

VOL. 25. ENERO-FEBRERO 2010. N.º 1

REVISIONES

- **Aceite de oliva, sistema inmune e infección, 1**
M.ª A. Puertollano, E. Puertollano, G. Álvarez de Cienfuegos y M. A. de Pablo
- **La terapia de comportamiento en el tratamiento de la obesidad (II): papel de la dieta mediterránea, 9**
M. Garaulet y F. Pérez de Heredia
- **Utilización del conteo de hidratos de carbono en el tratamiento dietético de la diabetes mellitus, 18**
D. Lopes Souto y E. Lopes Rosado
- **Protocolización de la nutrición artificial por vía parenteral. Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso, 26**
J. A. Schoenenberger Arnaiz y A. Rodríguez Pozo

ORIGINALES

- **Relación del polimorfismo G1359A del receptor endocanabinoide CB1 y la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 34**
D. A. de Luis, M. González Sagrado, R. Aller, O. Izaola, R. Conde y E. Romero
- **Efecto del etoricoxib. Un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, sobre la formación de criptas aberrantes y la apoptosis en un modelo murino de carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidracina, 39**
P. Sharma, J. Kaur y S. N. Sanyal
- **Nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, 49**
L. A. Pérez, A. Fernández Vázquez, M.ª A. Valero Zanuy, P. Gomis Muñoz, M. León Sanz y A. Herreros de Tejada
- **Ensayo clínico aleatorizado con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 53**
D. A. de Luis, B. de la Fuente, O. Izaola, R. Conde, S. Gutiérrez, M.ª Morillo y C. Teba Torres

- **Calidad del control de la dieta en pacientes fenilcetonúricos y su relación con la inteligencia general, 60**
M. A. Vilaseca, N. Lambruschini, L. Gómez-López, A. Gutiérrez, E. Fusté, R. Gassió, R. Artuch y J. Campistol
- **Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular, 67**
J. Ocón, B. García, P. Benito, S. Gimeno, R. García y P. López
- **Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α -1glicoproteína ácida en mujeres obesas, 72**
M.ª M. Ramírez Alvarado, C. Sánchez Roitz, A. Pérez Díaz y E. Millán Brito
- **Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, 80**
Y. Barrios, N. Díaz, L. Meertens, G. Naddaf, L. Solano, M.ª Fernández, A. Flores y M.ª González
- **Estudio de los hábitos alimentarios de los ciclistas de la selección española de mountain bike, 85**
A. Som Castillo, C. Sánchez Muñoz, J. Ramírez Lechuga y M. Zabala Díaz
- **Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. identificación de marcadores bioquímicos promisorios, 91**
L. Zago, H. Dupraz, F. Torino y M.ª E. Río
- **Nutrición y anemias en pacientes graves, 99**
F. Gallardo, M. B. Gallardo, M.ª J. Cabra, E. Curiel, M.ª D. Arias, A. Muñoz y C. Aragón
- **Consumo de macronutrientes y estilo de vida en pacientes con trasplante renal que acudieron a un evento deportivo nacional, 107**
E. Vázquez Pulgar, F. Ibarra-Ramírez, B. Figueroa-Núñez, C. Gómez Alonso y A. R. Rodríguez-Orozco

CASOS CLÍNICOS

- **Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax, 113**
M. Sirvent Ochando, P. López Villodre y M. J. Martínez Seguí
- **Complicaciones maternas y neonatales en una mujer gestante con derivación biliopancreática, 120**
M.^a J. Ocón y L. Sallan

CARTAS CIENTÍFICAS

- **Obesidad y satisfacción general con carne de cerdo y productos cárnicos, 123**
H. Resano, W. Verbeke, M. Dutra de Barcellos, K. G. Grunert y F. J. A. Pérez-Cueto
- **Pronóstico de los pacientes críticos que precisan nutrición enteral al alta de la UCI, 125**
L. Santana Cabrera, L. Ugalde Jáuregui, M. Sánchez-Palacios y R. L. Torrent
- **Aspectos subjetivos del estado nutricional y tiempo de quimioterapia en los portadores de neoplasias, 126**
M.^a R. Marques de Oliveira, K. C. Pagotto Fogaça, M. Escobar Gimenes Perencin y V. A. Leandro Merhi

CRÍTICA DE LIBROS

- **Culebras JM: Francis D. Moore, cirujano, maestro y líder, 127**
S. Santana Porben

RESÚMENES DE COMUNICACIONES

- **XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición. Sitges, 10-13 de 2009, 129**

REVISORES DE ORIGINALES PUBLICADOS EN 2009, 178

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2009, 179

VOL. 25. MARZO-ABRIL 2010. N.º 2

REVISIONES

- **Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, 181**
M.^a D. Ballesteros Pomar, A. Vidal Casariego, A. Calleja Fernández, J. J. López Gómez, A. Urioste Fondo y I. Cano Rodríguez

- **Principales interacciones dieta-fármaco que afectan la cinética y propiedades hipolipemiantes de las estatinas, 193**
M. P. Vaquero, F. J. Sánchez-Muniz, S. Jiménez-Redondo, P. Prats-Oliván, F. J. Higuera y S. Bastida
- **Distribución regional de la grasa corporal: uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional, 207**
M.^a J. Pérez-Miguelsanz, W. Cabrera-Parra, G. Varela-Moreiras y M. Garaulet
- **Utilización de los acelerómetros para la medida de la actividad física y el gasto energético en personas mayores, 224**
N. Garatachea, G. Torres-Luque y J. González-Gallego

ORIGINALES

- **Terapia nutricional en pacientes adultos con quemaduras del tracto gastrointestinal por cáusticos, 231**
N. A. Muñoz Botero, A. M.^a Pérez Cano, R. Rodríguez Herrera, M. P. Rojas Gómez y F. A. Soler Páez
- **Influencia del consumo de alimentos dietéticos bajos en proteína sobre la calidad de vida y los niveles de vitaminas B y homocisteína en pacientes con insuficiencia renal crónica, 238**
C. Sánchez, P. Aranda, E. Planells, P. Galindo, A. Pérez de la Cruz, M. Larrubia y J. Llopis
- **Composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, 245**
A. M.^a Bravo Ramírez, A. Chevaile Ramos y G. F. Hurtado Torres
- **Exposición a la linaza durante la lactación no cambia el área o altura epitelial de la próstata pero cambia el perfil lipídico en ratones, 250**
L. Ferreira Medeiros de França Cardozo, M. Alves Chagas, L. Leal Soares, A. Andrade Troina y G. Teles Boaventura
- **Lipemia postprandial y moléculas de adhesión endotelial en mujeres españolas premenopáusicas y postmenopáusicas, 256**
S. Schoppen, A. M.^a Pérez Granados, S. Navas Carretero y M.^a P. Vaquero

- **Estandarización de la circunferencia de cintura (wc), para cada rango de índice de masa corporal (BMI) en pacientes adultos atendidos en un servicio de endocrinología y nutrición, 262**

M. López de la Torre, D. Bellido, A. Soto, J. Carreira y A. Hernández Mijares

- **Estudio y clasificación del tejido adiposo abdominal mediante la aplicación de la ecuación predictiva bidimensional garaulet et al, en la práctica clínica, 270**

C. M.^a Piernas Sánchez, E. M.^a Morales Falo, S. Zamora Navarro y M. Garaulet Aza

- **Efectos del telmisartan vs olmesartan sobre parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y adipocitoquinas en pacientes hipertensos obesos, 275**

D. A. De Luis, R. Conde, M. González-Sagrado, R. Aller, O. Izaola, A. Dueñas, J. L. Pérez Castrillón y E. Romero

- **Conductas de salud en escolares de la provincia de Cádiz, 280**

O. Molinero, J. Castro-Piñero, J. R. Ruiz, J. L. González-Montesinos, J. Mora y S. Márquez

- **El efecto del inhibidor de la sintasa de prostaglandina, aspirina, sobre la estructura y función de la membrana intestinal de la rata, 290**

G. Kaur, J. Kaur, N. Mittal y S. Nath Sanyal

- **Polimorfismo Trp64Arg del gen del receptor Beta3: frecuencia alélica e influencia en la resistencia a la insulina en un estudio multicéntrico de Castilla y León, 299**

D. A. De Luis, M. Ballesteros, E. Ruiz, C. Muñoz, A. Penacho, P. Iglesias, A. López Guzmán, A. Maldonado, M. Cordero, L. San Martín, V. Puigdevall, E. Romero, M. González Sagrado, O. Izaola y R. Conde

- **Modulación mediada por licopeno de la clastogenicidad hepática inducida por 7,12 dime-tilbenz (A) antraceno en ratones macho Balb/C, 304**

A. Koul, N. Arora y L. Tanwar

COMUNICACIONES BREVES

- **El status socioeconómico influencia la condición física en adolescentes europeos: el estudio HELENA, 311**

D. Jiménez-Pavón, F. P. Ortega, J. R. Ruiz, V. España Romero, E. García Artero, D. Moliner Urdiales, S. Gómez Martínez, G. Vicente Rodríguez, Y. Manios, L. Béghin, J. Répasy, M. Sjöstrom, L. A. Moreno, M. González Gross y M. J. Castillo

CARTAS CIENTÍFICAS

- **Dieta quetogénica en niños epilépticos: evaluación clínica y laboratorio, 317**

R. Tumas, A. Lopes Cardoso, M.^a J. Marques-Dias y M.^a A. Vieira

- **Evolución del flujo de sangre de la arteria mesentérica en recién nacidos prematuros saludables, 319**

C. Ying Chia, M. Cícero Falcão, J. E. Bueno Cabral, L. G. De Carvalho Hartmann, L. De Abreu Júnior y M. De Melo Galvão Filho

- **Análisis de los sustitutos de comida comercializados de uso habitual en nuestro entorno y su adaptación a la legislación vigente, 320**

V. Loria Kohen y C. Gómez Candela

CARTAS AL DIRECTOR

- **El ácido úrico se asocia con características del síndrome de resistencia a la insulina en niños obesos en estadio prepuberal, 322**

D. Díaz Arce

CRÍTICA DE LIBROS

- **Un planeta de gordos y hambrientos: la industria alimentaria al desnudo, 324**

L. De Sebastián

- **Primer ensayo sobre las ciencias del ejercicio y de la nutrición, 325**

C. B. Scott

- **Informe 2009 sobre nutrición y salud en Europa, 325**

I. Elmadfa

VOL. 25. MAYO-JUNIO 2010. N.º 3

REVISIONES

- **Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático, 327**
N. Babio, R. Balanzá, J. Basulto, M. Bulló y J. Salas-Salvadó
- **Efecto inmunomodulador de la fibra, probióticos y simbióticos, en las diferentes etapas de la vida, 341**
J. Romeo, E. Nova, J. Wärnberg, S. Gómez-Martínez, L. E. Díaz Ligia y A. Marcos
- **Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular, 350**
L. Toxqui, A. De Piero, V. Courtois, S. Bastida, F. J. Sánchez-Muniz y M.ª P. Vaquero
- **Revisión y futuras perspectivas sobre las ingestas recomendadas de calcio, 366**
E. Rodríguez-Rodríguez, B. Navia Lombán, A. M.ª López Sobaler y R. M.ª Ortega Anta

ORIGINALES

- **Nutrición parenteral intradiálisis en el enfermo renal crónico: Consenso SEN-SEN-PE, 375**
A. García de Lorenzo, J. Arrieta, A. Ayúcar, G. Barril y E. Huarte
- **Validación de un índice pronóstico de mortalidad a través de indicadores del estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave, 378**
V. Fuchs, Z. Espinoza, C. Quintana y G. Gutiérrez Salmeán
- **Los aminoácidos alteran la expresión genética de factores de crecimiento hepático en ratas macho, 382**
R. Passos de Jesus, L. De Nardi, N. Da Rós, S. Salaorni, M.ª A. Nagai, M.ª Mitzi Brentani, D. Akamine y D. L. Waitzberg
- **Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, 388**
M. Sotos-Prieto, P. Carrasco, J. V. Sorlí, M. Guillén, P. Guillém-Sáiz, L. Quiles y D. Corella

- **Estudio de los menús escolares servidos en colegios de Granada, 394**
A. B. Martínez, A. Caballero-Plasencia, M. Mariscal-Arcas, J. Velasco, A. Rivas y F. Olea-Serrano
- **Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer, 400**
C. Gómez Candela, J. Olivar Roldán, M. García, M. Marín, R. Madero, C. Pérez-Portabella, M. Planás, A. Mokoroa, F. Pereyra y A. Martín Palmero
- **Evaluación nutricional de pacientes candidatos a lista de espera de trasplante renal, 406**
M.ª L. Iglesias, F. Koll, A. Delfante, H. Sun Ho, L. Grosebacher y L. Rodota
- **Hábitos alimenticios y composición corporal de deportistas españoles de élite que compiten por categorías de peso, 414**
N. Úbeda, N. Palacios Gil-Antuñano, Z. Montalvo Zenarruzabeitia, B. García Juan, A. García y E. Iglesias-Gutiérrez
- **Estado nutricional y tipo de alimentación en pacientes con cáncer de próstata, 422**
A. Mehdad, E. McBride, I. Monteiro Grillo, M.ª Camilo y P. Ravasco
- **Las referencias internacionales de IMC por edad subestiman delgadez y sobreestiman sobrepeso y obesidad en adolescentes bolivianos, 428**
A. Baya Botti, F. J. A. Pérez Cueto, P. A. Vasquez Monllor y P. W. Kolsteren
- **Influencia de la linaza durante la lactancia sobre el sistema reproductivo de ratas Wistar, 437**
L. Leal Soares, L. Ferreira Medeiros de França Cardozo, A. Andrade Troina, C. Da Fonte Ramos, M.ª A. Guzmán-Silva y G. Teles Boaventura
- **Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto, 443**
J. Gulín Dávila y V. M. López García
- **Evaluación de nutrición parenteral estandarizada en niños, 449**
I. Caba Porras, A. Cabello Muriel, B. Oya Álvarez de Morales, J. F. Marín Pozo, J. García Aranda y C. Llácer Pérez

- **Grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama, 456**
P. Amaral, R. Miguel, A. Mehdad, C. Cruz, I. Monteiro Grillo, M.^a Camilo y P. Ravasco
- **El estado de activación celular influye en la modulación de la expresión del HLA-DR en la superficie de los monocitos/macrófagos humanos mediante una emulsión lipídica parenteral de aceite de pescado, 462**
R. S. Torrinhas, T. Jacintho, H. Goto, M. Gidlund, M. M. Sales, P. A. Oliveira y D. L. Waitzberg

CARTAS CIENTÍFICAS

- **El estado nutricional y duración de la estancia en los pacientes quirúrgicos, 468**
V. A. Leandro-Merhi y J. L. Braga de Aquino
- **Peso y talla bajos asociados a intoxicación crónica por plomo en un grupo de niños provenientes de familias alfareras, 470**
N. Saavedra Juárez, J. E. Chávez Ramos, C. Gómez Alonso y A. R. Rodríguez-Orozco

RESÚMENES DE COMUNICACIONES

- **Sección Ibero-Latinoamericana, XXXIII Congreso de ASPEN, Las Vegas, EE.UU. Febrero, 8-12 de 2010, 471**
- **Comunicaciones póster presentadas al simposium nacional de obesidad: aspectos básicos y aplicados - X edición, 477**
- **XII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad - SECO. Reunión de la Sección de Obesidad Mórbida de la AEC. VALENCIA, 10, 11 Y 12 de marzo, 495**

VOL. 25. JULIO-AGOSTO 2010. N.º 4

EDITORIAL

- **El Grupo de Trabajo de Ética de la SENPE, 533**
J. Álvarez Hernández, J. M. Moreno Villares y J. M. Culebras

REVISIÓN

- **La fibra dietética y su interacción con los fármacos, 535**
A. González Canga, N. Fernández Martínez, A. M.^a Sahagún Prieto, J. J. García Vieitez, M.^a J. Díez Liébana, R. Díez Láiz y M. Sierra Vega

ARTÍCULO ESPECIAL

- **Formación en nutrición: de la universidad a la especialidad, 540**
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
- **Glosario de términos y expresiones frecuentes de bioética en la práctica de la nutrición clínica, 543**
J. M. Moreno Villares, J. Álvarez Hernández, C. Wanden-Berghe Lozano y M. Lozano Fuster

ORIGINALES

- **Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencias geriátricas, 549**
J. Ordóñez, J. A. De Antonio Veira, C. Pou Soler, J. Navarro Calero, J. Rubio Navarro, S. Marcos Olivares y M. López Ventura
- **Pro-hepcidina, su relación con indicadores del metabolismo del hierro y de inflamación en pacientes hemodializados tratados o no con eritropoyetina recombinante, 555**
Y. Barrios, M. Espinoza y M. A. Barón
- **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, 561**
A. Cilla, M.^a J. Lagarda, R. Barberá y F. Romero
- **Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, 572**
R. Aller, D. A. De Luis, O. Izaola, M. González Sagrado, R. Conde, T. Álvarez, D. Pacheco y M. C. Velasco
- **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, 577**
M. Kaur Saini y S. Nath Sanyal
- **Calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal con suplementación dietética con hongos *agaricus sylvaticus*, 586**
R. C. Fortes, V. L. Recôva, A. L. Melo y M. R. C. G. Novaes

- **Mortalidad por cirrosis y otras hepatopatías crónicas y privación social: un análisis espacial por áreas pequeñas de la Comunidad de Madrid**, 597

J. Segura del Pozo, A. Gandarillas, F. Domínguez-Berjón, M. J. Soto, L. López, I. Marta, I. Abad, B. Zorilla y I. Duque

- **Estudio comparativo de dos dietas enterales en ancianos hospitalizados: proteína de soja frente a proteína caseína**, 606

N. V. García-Talavera Espín, M.^a B. Gómez Sánchez, A. I. Zomeño Ros, M. Nicolás Hernández, F. M. González-Valverde, M.^a J. Gómez Ramos y C. Sánchez Álvarez

- **Hábitos alimenticios y estado nutricional de los adolescentes de Emilia-Romagna, Italia**, 613

S. Toselli, L. Argnani, E. Canducci, E. Ricci y E. Gualdi-Russo

- **Influencia de la grasa de la dieta en el metabolismo glucídico de mujeres obesas con el genotipo Pro12Pro en el gen PPAR γ 2**, 622

V. Chaia Kaippert, E. Lopes Rosado, G. Rosa, E. Maria Moraes Oliveira, S. Kimi Uehara, C. Lima D'Andrea, J. Nogueira y M. Fófano do Lago

- **Niveles de resistina y marcadores inflamatorios en pacientes con obesidad mórbida**, 630

D. A. De Luis, M. González Sagrado, R. Conde, R. Aller y O. Izaola

- **Progresión para el sobrepeso, obesidad y los factores asociados después de la iniciación de la terapia con antirretrovirales en personas brasileñas con VIH/SIDA**, 635

L. H. Maia Leite y A. B. De Mattos Marinho Sampaio

- **Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de la alimentación de jóvenes con obesidad**, 641

M.^a Forns y V. Varea

- **Ecuación para estimar peso corporal en ancianas mexicanas a partir de medidas antropométricas**, 648

M.^a F. Bernal-Orozco, B. Vizmanos, C. Hunot, M. Flores-Castro, D. Leal-Mora, A. Celis y J. D. Fernández-Ballart

- **Precisión de diámetro abdominal sagital como predictor de la grasa abdominal en brasileños adultos: una comparación con la circunferencia de la cintura**, 656

G. Duarte Pimentel, K. C. Portero-McLellan, N. Maestá, J. E. Corrente y R. C. Burini

- **Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre**, 662

A. Pérez, C. Murillo, R. Hernández y H. A. Herrera

- **Evaluación nutricional comparada del adulto mayor en consultas de medicina familiar**, 669

M. E. Calderón Reyes, F. Ibarra Ramírez, J. Ruiz García, C. Gómez Alonso y A. R. Rodríguez-Orozco

- **Estado nutricional en ancianos con fractura de cadera**, 676

F. T. Pérez Durillo, M.^a D. Ruiz López, P. R. Bouzas y R. Artacho Martín-Lagos

- **Evaluación de la composición corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica**, 686

M. Cano, J. Camousseigt, F. Carrasco, P. Rojas, J. Inostroza, A. Pardo, V. Faundez, P. Loncon, A. Pacheco y M.^a E. Sanhuesa

- **Ingesta dietética en un grupo de pacientes fumadores de marihuana**, 692

D. A. De Luis, A. Armentia, P. L. Muñoz, A. Dueñas-Laita, B. Martín, B. De la Fuente y O. Izaola

VOL. 25. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2010. N.º 5

EDITORIAL

- **Cirugía de la diabetes mellitus tipo 2: el gran descubrimiento de la cirugía bariátrica**, 693

M. García Caballero

ARTÍCULOS ESPECIALES

- **Historia de la alimentación parenteral; primera lección Jesús Culebras**, 695

A. J. Pérez de la Cruz

- **Declaraciones consensuadas del Workshop: "Probióticos y Salud: Evidencia Científica"**, 700

F. Guarner, T. Requena Rolanía y A. Marcos Sánchez

- **La nutrición parenteral pediátrica domiciliaria: procedimientos, experiencias y reflexiones, 705**

C. Pedrón-Giner, C. Martínez-Costa, L. Gómez-López, V. M. Navas, S. Redecillas, J. M. Moreno-Villares, G. Prieto, P. Gomis, A. Morais, I. Irastorza y M.^a D. García-Novo

REVISIONES

- **¿Es útil la valoración de las transaminasas hepáticas para el screening del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos?, 712**

G. Rodríguez, S. Gallego, C. Breidenassel, L. A. Moreno y F. Gottrand

- **Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009, 718**

M.^a E. Pérez Morales, A. Jiménez Cruz y M Bacardí Gascón

ORIGINALES

- **Registro del grupo NADYA-SENPE de nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2008, 725**

C. Pedrón-Giner, C. Puiggrós, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, J. A. Irles, A. Romero, A. Rabassa-Soler, E. Camarero, M. A. Martínez-Olmos, M. Lecha, M. A. Penacho, C. Gómez-Candela, R. M. Parés, A. Zapata, L. Laborda, A. Vidal, A. Pérez de la Cruz, L. M. Luengo, D. de Luis, C. Wanden-Berghe, P. Suárez, J. M. Sánchez-Migallón, P. Matía, Y. García, E. Martí, A. Muñoz, C. Martínez, M. A. Bobis, C. Garde, J. Ordóñez, B. Canovas y grupo NADYA-SENPE

- **Efectos de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico, 730**

D. A de Luis, R. Aller, O. Izaola, M Gonzalez Sagrado y R Conde

- **Uso potencial de un suplemento nutricional enriquecido en EPA en la tolerabilidad a la quimioterapia en pacientes con cáncer sin desnutrición manifiesta, 736**

J. Trabal, P. Leyes, M.^a Forga y J. Maurel

- **Impedancia bioeléctrica sobreestima la grasa corporal con sobrepeso y subestima en mujeres brasileñas obesas: una comparación con la ecuación Segal, 741**

G. D. Pimentel, A. B. Bernhard, M. R. P. Frezza, A. E. M. Rinaldi y R. C. Burini

- **El efecto del consumo de carne enriquecida en pasta de nuez sobre la agregación plaquetaria y la trombogénesis varía en voluntarios con diferente genotipo para la alipoproteína A4, 746**

A. Canales, J. Benedi, S. Bastida, D. Corella, M. Guillen, J. Librelotto, M. Nus y F. J. Sánchez-Muniz

- **Influencia de la exposición solar y la dieta en el estado nutricional de vitamina D en adolescentes españolas: Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD), 755**

M. Rodríguez Sangrador, B. Beltrán de Miguel, C. Cuadrado Vives y O. Moreiras Tuny

- **Consumo de frutas y vegetales, y proteína C reactiva en mujeres sometidas a cirugía cosmética, 763**

R. L. F. C. Lima, M. J. C Costa, R. G. Filizola, PhD, L. S. R. Asciutti, R. F. Leite, RD, A. S. M. Ferreira y J. Faintuch

- **Efectos de la alcalosis metabólica inducida por la dieta en el rendimiento anaeróbico de alta intensidad, 768**

O. Ríos Enríquez, E. Guerra-Hernández y B. Feriche Fernández-Castanys

- **Influencia del método de evaluación de la prevalencia de la desnutrición hospitalaria: una comparación entre dos periodos, 774**

M. Gomes Beghetto, G. Koglin y E. Daniel de Mello

- **Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional, 781**

C. Gómez Candela, A. Cantón Blanco, L. M. Luengo Pérez y G. Oliveira Fuster

- **Influencia de una fórmula inmunoenriquecida en pacientes ambulatorios postquirúrgicos con cáncer de cabeza y cuello, 793**

O. Izaola, D. A de Luis, L. Cuellar, MC Terroba, M Ventosa, T Martin y R Aller

- **Apoyo nutricional perioperatorio en pacientes con neoplasia colorrectal**, 797
M.^a B. Gómez Sánchez, N. V. García-Talavera Espín, C. Sánchez Álvarez, A. I. Zomeño Ros, M. Nicolás Hernández, M.^a J. Gómez Ramos, P. Parra Baños y F. M. González Valverde
- **La alimentación oral precoz posoperatoria tiene un impacto positivo en pacientes sometidos a resección colónica: resultados de un estudio piloto**, 806
M. Lobato Dias Consoli, RD, L. Maciel Fonseca, R. Gomes da Silva y M.^a I. Toulson Davisson Correia
- **Estado actual de la nutrición enteral pediátrica en España: la importancia del registro NEPAD**, 810
L. Gómez-López, C. Martínez-Costa, C. Pedrón-Giner, C. Calderón-Garrido, V.M. Navas López, A. Martínez Zazo y J.M. Moreno Villares
- **Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid**, 814
E. Escarda Fernández, E. González Martínez, E. González Sarmiento, D. De Luis Román, MF. Muñoz Moreno, C. Rodríguez Gay, A. Almaraz Gómez y J. Zurro Hernández
- **Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad**, 823
S. Villagrán Pérez, A. Rodríguez-Martín, J. P. Novalbos Ruiz, J. M. Martínez Nieto y J. L. Lechuga Campoy
- **Asociación entre la antropometría materna y el producto de la gestación**, 832
S. Martín Carrillo, A. Pérez Guillén, R. Armenia Hernández Hernández y H. A. Herrera Mogollón
- **Diferencias entre los estándares de referencia para el peso en niños de hasta 18 meses de edad**, 838
A. Ayerza Casas, G. Rodríguez Martínez, M.^a P. Samper Villagrasa, J. Fuertes Fernández-Espinar, P. Broto Cosculluela, M.^a P. Collado Hernández, M.^a F. Sebastián Bonel, A. B. Solanas Galindo y C. Pardos Martínez
- **Nuevos factores de riesgo cardiometabólico en niños con obesidad severa: influencia del estado puberal**, 845
P. Codoñer-Franch, R. Murria-Estal, M. Tortajada-Girbés, C. del Castillo-Villaescusa y V. Valls-Bellés, E. Alonso-Iglesias

- **Versión española de la escala de creencias irracionales sobre los alimentos**, 852
Jáuregui Lobera I. y Bolaños P

CASOS CLÍNICOS

- **Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales**, 860
D. Peteiro-González, M. A. Martínez-Olmos, R. Peinó, A. M.^a Prieto-Tenreiro, R. Villar-Tai-bo, P. Andujar-Plata y C. Guillín-Amarelle
- **Ácidos D-láctica secundaria a síndrome de intestino corto**, 864
M. J. Tapia Guerrero, G. Oliveira Fuster, M. Bravo Utrera, N. Colomo Rodríguez y J. C. Fernández García

CARTAS CIENTÍFICAS

- **Proyecto EATWELL: enfocando las políticas europeas de alimentación saludable desde un punto de vista multidisciplinario**, 867
W. B. Traill, F.J.A. Pérez-Cueto, B. Shankar, J. Brambila Macias, T. Bech-Larsen, J. Aschemann-Witzel, M. Strand, M. Mazzocchi, S. Cappacci, D. D'Addesa, A. Saba, A. Turrini, B. Niedzwiedzka, V. Kijowska, B. Piorecka, M. Infantes, J. Wills, L. Smillie, F. Chalot, D. Lyle y W. Verbeke
- **Programa de Intercambio Internacional entre Estudiantes de Medicina: la relevancia de la formación en investigación clínica en nutrición**, 869
J. Ferencova, S. Krajnak, M. Chaves, C. Cruz, I. Monteiro Grillo, M.^a E. Camilo, P. Ravasco

CRÍTICA DE LIBROS

- **Inglés médico/Medical english**, 871
J. Culebras
- **Manual de las interacciones entre fármacos y nutrientes/Handbook of Drug-Nutrient Interactions**, 872
J. M. Mauriz

VOL. 24. NOV.-DICIEMBRE 2010. N.º 6.

EDITORIAL

- **Importancia de la codificación de la desnutrición hospitalaria en la estrategia de salud de la Unión Europea: una aportación española**, 873
J. Álvarez, M. León, M. Planas y A. García de Lorenzo

REVISIONES

- **Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina, 881**
C. E. G. Reis, J. Bressan y R. C. G. Alfenas
- **Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3, 889**
M.^a E. Villalobos, F. J. Sánchez-Muniz, M.^a T. Acín, M.^a P. Vaquero, F. J. Higuera y S. Bastida
- **Taurina y metabolismo de la glucosa: una revisión, 910**
C. de la Puerta, F. J. Arrieta, J. A. Balsa, J. I. Botella-Carretero, I. Zamarrón y C. Vázquez

ORIGINALES

- **Estudio transversal sobre la prevalencia de la Enfermedad Metabólica Ósea (EMO) y Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España: datos del grupo NADYA, 920**
C. Martínez, N. Virgili, C. Cuerda, L. Chicharro, P. Gómez, J. M. Moreno, J. Álvarez, E. Martí, P. Matía, M. A. Penacho, C. Garde, D. de Luis, M. Gonzalo, G. Lobo y Grupo NADYA-SENPE
- **¿La cirugía bariátrica mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente?, 925**
Y. Martínez, M. D. Ruiz-López, R. Giménez, A. J. Pérez de la Cruz y R. Orduña
- **Efecto de la suplementación oral con melatonina sobre la ingestión de agua y alimento en ratas Wistar macho con diabetes experimental, 931**
M. E. Montano, V. Molpeceres, J. L. Mauriz, E. Garzo, I. B. M. Cruz, P. González y J. P. Barrio
- **Efectos de una dieta-fórmula normocalórica e hiperproteica (Vegestart complet®) vs dieta normal baja en calorías en pacientes con obesidad mórbida como preparación a cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico de una anastomosis): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, 939**
M. A. Carbajo, M.^a J. Castro, S. Kleinfinger, S. Gómez-Arenas, J. Ortiz-Solorzano, R. Wellman, C. García-Ianza y E. Luque
- **Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). diez años de experiencia, 949**
C. Wanden-Berghe, J. Muñoz, C. Cantó, M.^a D. Domenech, M.^a D. Reyes, C. Pérez Moya y J. Sanz Valero
- **Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama, 954**
M.^a J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López, N. Mur Villar, P. A. García López y M.^a C. Valenza Peña
- **Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; grupo NADYA-SENPE, 959**
C. Wanden-Berghe, C. Puiggrós, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, A. Rabassa-Soler, J. A. Irlas, A. Romero, M. A. Martínez-Olmos, E. Camarero, M. Lecha, C. Gómez-Candela, A. Vidal, L. Laborda, A. Zapata, L. M. Luengo, A. Pérez de la Cruz, M. A. Penacho, D. de Luis, R. M. Parés, Y. García, P. Suárez, J. M. Sánchez-Migallón, A. Apezetxea, P. Matía, C. Martínez, E. Martí, C. Garde, A. Muñoz, B. Cánovas, M. A. Bobis, J. Ordóñez; Grupo NADYA-SENPE
- **Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en “Y” de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática, 964**
R. Camberos-Solis, A. Jiménez-Cruz, M. Baccardí-Gascón y J. M. Culebras
- **Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa, 971**
S. Santana Porbén
- **Propiedades psicométricas de la versión española del “food craving inventory” (FCI-SP), 984**
I. Jáuregui Lobera, P. Bolaños Ríos, R. Carbonero Carreño y E. Valero Blanco
- **Relación del polimorfismo C358A del encima del sistema endocanabinoide (hidrosilasa amida ácida) con la obesidad y la resistencia a la insulina, 993**
D. A. de Luis, M. González Sagrado, R. Aller, O. Izaola y R. Conde
- **Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología del hígado tras resecciones intestinales parciales, 999**
M.^a I. Correa Antúnez, J. M. Morán Penco, J. L. Amaya Lozano, A. Leal Macho, E. Maciá Botejara y J. Saenz Santamaría

- **Comparación de dos métodos para evaluar la calidad de la dieta mediterránea en una muestra representativa de jóvenes del sur de España, 1006**
M. Mariscal-Arcas, J. Velasco, C. Monteagudo, M.^a A. Caballero-Plasencia, M.^a L. Lorenzo-Tovar y F. Olea-Serrano
- **Estrategias para mejorar el valor nutricional de los menús ofertados en residencias públicas para personas mayores, 1014**
M.^a Sánchez-Campillo, C. Torralba, M.^a A. López, S. Zamora y F. Pérez-Llamas
- **El coste de la desnutrición hospitalaria en España: método y desarrollo del estudio PREDyCES, 1020**
M. Planas Vila, J. Álvarez Hernández, A. García de Lorenzo, S. Celaya Pérez, M. León Sanz, P. García-Lorda y M. Brosa
- **Metodología del estudio Guadix sobre los efectos de un desayuno de tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad, 1025**
M.^a J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. Sánchez Perona, C. A. Padilla López, J. Álvarez Ferré, N. Mur Villar y F. Rivas García

CASOS CLÍNICOS

- **Encefalopatía de Wernicke asociada a nutrición parenteral total, 1034**
J. T. Sequeira Lopes da Silva, R. Almaraz Velarde, F. Olgado Ferrero, M. Robles Marcos, D. Pérez Civantos, J. M.^a Ramírez Moreno y L. M. Luengo Pérez
- **Convulsiones secundarias a hipomagnesemia severa en paciente con intestino corto, 1037**
M.^a G. Guijarro de Armas, B. Vega Piñero, S. J. Rodríguez Álvarez, S. Civantos Modino, J. M. Montañó Martínez, I. Pavón de Paz y S. Monereo Megías
- **Fístula linfática cervical: manejo conservador, 1041**
M.^a J. López Otyero, M.^a T. Fernández López, E. Outeiriño Blanco, P. Álvarez Vázquez, I. Pinal Osorio y D. Iglesias Diz
- **Prevención del síndrome de realimentación, 1045**
M.^a E. Martínez Núñez y B. Hernández Muniesa
- **Cetoacidosis severa secundaria a fructarismo, 1049**
C. Causso, F. Arrieta, J. Hernández, J. I. Botella-Carretero, M. Muro, C. Puerta, J. A. Balsa, I. Zamarrón y C. Vázquez

COMUNICACIÓN BREVE

- **Error intraobservador asociado a medidas antropométricas realizadas por dietistas, 1053**
M. Arroyo, M.^a Freire, L. Ansotegui y A. M.^a Rocandio
- **Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años, 1057**
E. Izquierdo-García, A. Fernández-Ferreiro, P. Gomis-Muñoz, A. Herreros de Tejada y J. M. Moreno-Villares

CARTAS AL DIRECTOR

- **Nutrición de calidad para el enfermo crítico, 1061**
L. Santana-Cabrera, R. Lorenzo-Torrent y M. Sánchez-Palacios

CRÍTICA DE LIBROS

- **Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo, 1062**
D. A. de Luis Román, D. Bellido Guerrero y P. P. García Luna

ÍNDICE ANUAL, 1063

VOL. 25. SUPLEMENTO 1. MARZO 2010

II CONGRESO FESNAD Barcelona 2010

- **Comunicaciones orales (oral communications), 3**
- **Comunicaciones poster (poster presentations), 24**
- **Índice de autores (author index), 223**

VOL. 25. SUPLEMENTO 2. MAYO 2010

25 CONGRESO NACIONAL SENPE Badajoz 2010

ÁREA TEMÁTICA: ENFERMERÍA/ DIETÉTICA

- **Intervención dietético-nutricional precoz en pacientes geriátricos con disfagia y riesgo de broncoaspiración, 3**
Vilarasau Farré C, Monseny Belda R, Duran Alert P, García Raimundo EM, Elío Pascual I, Herrera Rodríguez V, Virgili Casas N, Jover Fernández A

- **Relación entre la dieta hospitalaria y el estado nutricional del paciente ingresado, 3**
López Gómez JJ, Calleja Fernández A, Fariza Vicente E, Vidal Casariego A, Brea Laranjo C, García Mayo L, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar M^aD
- **Intervención nutricional en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en brote agudo, 4**
Cárdenas Lagranja G, Seguro Gurrutxaga H, Peñalva Arigita A, Pérez-Portabella Maristany Cl, Puiggrós Llop C, Casellas Jordi F, Borruel Sáenz N, Sarto Guerri B, Giribés Veiga M, Burgos Peláez R
- **Estudio comparativo de dos dietas enterales: proteína de soja frente a proteína caseína en ancianos hospitalizados, 4**
García-Talavera Espín NV, Gómez Sánchez MB, Zomeño Ros AI, Hernández MN, González Valverde FM, Gómez Ramos MJ, Sánchez Álvarez C
- **Ensayo clínico con una dieta mixta con fórmula hipocalórica comercial en la pérdida de peso de pacientes obesos con artropatía crónica, efectos bioquímicos y clínicos, 5**
Izaola Jáuregui O, Luis Román D de, Aller de la Fuente R, Cuéllar Olmedo L, Terroba Larumbe MC, Martín T, Ventosa M, Cabezas G, Núñez F
- **Seguridad y calidad organoléptica de la dieta hospitalaria, 5**
Calleja Fernández A, Fariza Vicente E, Brea Laranjo C, Vidal Casariego A, López Gómez JJ, García Mayo L, Cano Rodríguez I, García Fernández M^aC, Ballesteros Pomar MD
- **Registro de la gastrostomía percutánea de alimentación en un hospital de tercer nivel, 6**
Caracena Castellanos N, Jiménez López M^aS, Díaz Méndez M^aI, Pereyra-García Castro F
- **Prevalencia de desnutrición en adultos al ingreso hospitalario, 6**
Florencio Ortiz L, Solano Fraile M^aE, Megía Colet A, Margalef Vernet Cl, Tarragó Alcoverro A, Vendrell Ortega J
- **Cuidados en terapia de grupo (TG) a pacientes en un programa de cirugía bariátrica (CB), 7**
Mellado Pastor C, Abilés VA, Buccianti G, Castillo Y, Morente C, Pérez C, García A
- **Informe de cuidados en un protocolo de cirugía bariátrica, 8**
Mellado Pastor C, Abilés VA, Buccianti G, Castillo Y, Morente C, Pérez C, García A
- **Consumo de ácidos grasos 'trans': principales fuentes y efectos sobre el riesgo cardiovascular en pacientes en rehabilitación cardiaca, 8**
García Almeida JM, Saracho Domínguez H, Rioja Vázquez R, Montiel Trujillo Á, García Alemán J, Villalobos Gámez JL, Ruiz Nava J, Alcaide J, Vilchez López F, Tinahones Madueño FJ
- **Qué opinan los estudiantes de nutrición de nuestra oferta docente práctica, 9**
Florensa Roca C, Moreno Castilla C, Rodríguez Pérez K, Maravall Royo FJ, Santos Rey D, Rodríguez-Rosich A, Puente DM
- **Valoración del cansancio en el cuidador principal en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria, 9**
Hernández Fontana A, Machado Ramírez M^aJ, Lobo Tamer G, Cantero Pecci D, Luna López V, García Palma M^aJ
- **Siete años de seguimiento de las bacteriemias en pacientes del servicio del aparato digestivo tratados con nutrición parenteral, 10**
Tubau Molas M, Badía Tahull M, Álvarez Escudero C, Casado García A, Leiva Badosa E, Llop Talaverón J, Virgili Casas N, Asensio Flores S, Jódar R
- **Ingesta dietética en cirugía bariátrica de más de 2 años de evolución, 10**
Higuera Pulgar I, Bretón Lesmes I, Velasco Gimeno C, Cuerda Compes C de la, Cambor Álvarez M, García Peris P
- **Recambio de gastrostomía endoscópica percutánea en una unidad de hospitalización a domicilio (UHD) mediante guía, 11**
Llácer Vinyes R, Ramón Real E, Llácer Furió Á, Gregori López L, Díaz Ricós JA, Carrrión Ortuño A
- **Actividad dietética en pacientes hematológicos ingresados en un hospital de tercer nivel, 12**
Sancho Gómez A, Seguro Gurrutxaga H, Pérez-Portabella Maristany Cl, Cárdenas Lagranja G, Giribés Veiga M, Burgos Peláez R

- **Papel de enfermería en el despistaje de la disfagia en la consulta externa de nutrición, 12**

Puiggros Llop C, Vázquez González C, Seguro-la Gurrutxaga H, Fraga Rodríguez C, Company Dóbalo C, Velasco Zarzuelo M, Chicharro Serrano L, Pérez-Portabella Maristany Cl, Burgos Peláez R

- **Escala de comstock: una metodología para valorar el grado de aceptación de los menús hospitalarios, 13**

Salleras Compte N, Pons Portas N, Rivas Camps T, Loshuertos E, Planella Farrugia C, Pérez Asensio D, Pibernat Tornabell A

- **Repercusión sobre el estado nutricional del grado de disfagia y la capacidad funcional de los pacientes que ingresan en una Unidad Geriátrica de Agudos (UGA), 13**

Duran Alert P, Pere Abrodo E, Milà Villarroel R, Cabot García C, Formiga Pérez F, Virgili Casas N

- **Detección de pacientes ingresados con riesgo de desnutrición por un equipo multidisciplinar en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, 14**

Rioja Vázquez R, García Almeida JM, Villalobos Gámez JL, Bernal Losada O, Padila Romero L, Requena Toro M^aV, Río Mata J de, Roca M^a M, García Aleman J, Tinahones Madueño FJ

ÁREA TEMÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA Y GESTIÓN DE NUTRICIÓN

- **Estudio de la prevalencia de desnutrición en un hospital nivel II y evaluación de métodos de cribaje para la detección de malnutrición, 14**

López Martín C, Ferrer Soler F, Abilés J

- **Control de la prescripción de dietas incompletas en el hospital, 15**

Sánchez Giralt P, Roncero I, Martínez Prieto M, Bueno Antequera Y, Jaramago MJ, Luengo Pérez LM

- **Niveles poblacionales de Vitamina D en España, 15**

González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, Hernández D, Oliveira G, Soriguer F

- **Análisis de la demanda de albúmina y prealbúmina séricas en un hospital de tercer nivel, 16**

Pereyra-García Castro F, Prieto Morín C, Muros de Fuentes M

- **Impacto en el índice de complejidad hospitalaria mediante la codificación exhaustiva de la nutrición, 16**

Ballesteros Pomar MD, Suárez Gutiérrez A, Vidal Casariego A, Fariza Vicente E, Brea Laranjo C, Arias García RM, Calleja Fernández A, López Gómez JJ, Urioste Fondo A, Cano Rodríguez I

- **Cumplimiento de los indicadores de calidad del soporte nutricional artificial en la Unidad de Nutrición Clínica del Complejo Asistencial de León, 17**

Brea Laranjo C, Fariza Vicente E, Arias García RM, Calleja Fernández A, Vidal Casariego A, López Gómez JJ, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar MD

- **Desnutrición hospitalaria y grupos de diagnóstico relacionados según distintos parámetros bioquímicos, 17**

Lobo Tamer G, Pérez de la Cruz A, Ulibarri Pérez I de, Sánchez López AM^a, Pérez Roca C

- **Análisis coste-efectividad de un protocolo de soporte nutricional parenteral postoperatorio según el tipo de intervención quirúrgica, 18**

Punin Crespo E, Piñeiro Corrales G, Rodeiro Marta S, Herrero Poch L

- **Estudio preliminar para evaluar el uso de la longitud del cúbito en la estimación de la altura en la población española, 19**

Gómez-Ulloa D, Villatoro M, Vila A, Parri A, Mateu-de Antonio J, Benaiges D, Sagarra E, Carrera MJ

- **Cribado nutricional al ingreso en una unidad de geriatría de agudos, 19**

Tantiñá S, Sagalés M, Rocha N, Rimblas M, Muñoz M, Mateu N

- **Valoración del estado nutricional en pacientes mayores de 65 años, sin deterioro cognitivo, hospitalizados en un servicio de Medicina Interna, 20**

López López M^aV, Macià Botejara E, López Gallego M^aJ, Martín Calvo S, Sánchez Crespo M^aJ, Liso Rubio FJ, García Rebollo AJ

- **Estudio para establecer indicadores dentro de los estándares de práctica del soporte nutricional en el ámbito asistencial sociosanitario, 20**
Ballester Vieitez A, Herrero Poch L, Piñeiro Corrales G
 - **Codificación de la desnutrición hospitalaria, 21**
Bellido Castañeda V, Riestra Fernández M, Martínez Faedo C, Gómez Enterría P, Menéndez Torre
 - **Influencia de la desnutrición hospitalaria en el peso diagnóstico, 21**
Riestra Fernández M, Bellido Castañeda V, Martínez Faedo C, Gómez Enterría P, Menéndez Torre E
 - **Registro de desnutrición en el conjunto mínimo básico de datos del Sistema Nacional de Salud (2003-2007): presentación y evaluación, 22**
García Almeida JM, Río Mata J del, Villalobos Gámez JL, Conejo Gómez C, Martínez Reina A, Geribés Hernandis MT, Fernández Morales E, Bernal Losada O, Rioja Vázquez R, Tinahones Madueño FJ
 - **Suplementos nutricionales ambulatorios: indicaciones y coste, 22**
Ayucar Ruiz de Galarreta A, Seco Vilariño C, Vidal Cortes P, Pita Gutierrez F, Gómez Canosa S, García Figueiras P
 - **El Estado Nutricional en la Historia Clínica, 23**
Vidal Cortes P, Pita Gutiérrez F, Ayucar Ruiz de Galarreta A, García Monge MJ, García Figueiras P, Gómez Canosa S
 - **Impacto de la introducción de un servicio de nutrición en los estándares de calidad en la asistencia nutricional, 23**
Abilés J, Garrido M, Gómez A, Faus V
 - **El documento de consenso un año después de su implantación, en una unidad de cuidados intensivos pediátrica, 24**
Miranda Romero P, Camacho González de Aguilar M, Ordóñez Fernández L, Lamela Pitieira CJ, Ruiz Sánchez D, Sastre Heres AJ, Menéndez Cuervo S, Gómez Álvarez M^aE
 - **Valoración de la administración de fármacos y su interacción con alimentos, 25**
Cano Cuenca N, Proy Vega B, Ortiz Navarro MR, García Martínez EM, Garrigues Sebastiá MR, Mora Alfaro MJ de, García-Solana Gavidia MD, Pagán Nuñez FT, Ramírez Córcoles A, García Gómez C
 - **Compatibilidad 'en Y' de fármacos intravenosos y nutrición parenteral, 25**
Proy Vega B, Cano Cuenca N, Pascual Martínez M, García Gómez C, Garrigues Sebastiá MR, Sola Morena MD, Rodríguez Samper MC
 - **Estudio de variabilidad del pH y control microbiológico de preparados de nutrición enteral de diferente composición tras su apertura, 26**
Conde García M^aC, Atanasio Rincón Á, López Sánchez P, García-Manzanares Vázquez de Agredos Á, Ruiz Martín de la Torre R, López Pérez B, Rincón AA
 - **Adecuación de la administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral por sonda, 26**
López Sánchez P, Conde García M^aC, Sánchez Ruiz de Gordo M, Seisdedos Elcuaz R, Ruiz Martín de la Torre R, Atanasio Rincón Á, García-Manzanares Vázquez de Agredos Á, Fernández Corada A
 - **Análisis del consumo de las Nutriciones Parenterales de adultos: Compartimentales vs bolsas todo en uno, en un hospital de tercer nivel, 27**
Sunyer Esquerra N, Bobis Casas M^aÁ, Fuentes Martínez A, Pérez Plasencia A
 - **Estudio descriptivo de utilización de Nutrición Parenteral en un hospital de nueva creación, 27**
Aldaz Francés R, Clemente Andújar M, Lerma Gaude V, Proy Vega B, Cano Cuenca N, Ortiz Navarro MR, Mora Alfaro MJ de, García Martínez E, Garrigues Sebastiá M, Hernández San-Salvador M
- ÁREA TEMÁTICA: FARMACIA**
- **Interacciones farmacológicas en pacientes con nutrición enteral domiciliaria, 24**
Vázquez López C, Álvarez Seoane J, Ucha Sanmartín M, Inaraja Bobo MT, Martínez López de Castro N, Pérez Parente D

- **Hipoglucemias en pacientes con insulina rápida añadida en la Nutrición Parenteral**, 28
Vélez Díaz-Pallarés M, Gramage Caro T, Ibarra Solís S, Palomar Fernández C, Navarro Cano P, Bermejo Vicedo T
- **Evaluación del coste de elaboración de Nutrición Parenteral no protocolizada**, 28
Gramage Caro T, Vélez Díaz-Pallarés M, Vicente Oliveros N, Ibarra Solís S, Navarro Cano P, Bermejo Vicedo T
- **Nutrición parenteral en pacientes con insuficiencia renal: valoración y seguimiento hospitalario**, 29
Valle Díaz de La Guardia AM^a, Ruiz Cruz C, Rodríguez Lucas F, Malo Poyatos M^aC, Socías Manzano S, Cabeza Barrera J
- **Impacto de las actuaciones farmacéuticas en pacientes con nutrición parenteral**, 29
Gras Colomer E, Hernández Griso M, Borrás Almenar C, Climente Martí M, Jiménez Torres NV
- **Utilización de micronutrientes en Nutrición Parenteral en España**, 30
Fernández Ferreiro Á, Izquierdo García E, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, Valero Zanuy M^aÁ, León Sanz M
- **Estudio de la prescripción de nutrición parenteral en pacientes oncológicos mayores de 65 años en un hospital de tercer nivel**, 30
Alfaro Lara E, Galván Banqueri M, Espejo Gutiérrez de Tena E, Acosta García H, Cotrina Luque J, Muñoz de la Corte R
- **Estudio de la variabilidad de las nutriciones parenterales en pacientes diagnosticados de pancreatitis aguda según el servicio clínico**, 31
Galván Banqueri M, Alfaro Lara ER, Espejo Gutiérrez de Tena E, Cotrina Luque J, Acosta García H, Muñoz de la Corte R
- **Alteraciones electrolíticas detectadas mediante un programa de intervención farmacéutica en las prescripciones de nutrición parenteral**, 31
Buzo Sánchez JR, Calvo Hernández MV, Ollo Tejero B, Aparicio Fernández A, Rodríguez M^aM, Domínguez-Gil Hurlé A
- **Nutrición parenteral de corta duración: situación actual y adecuación a los estándares**, 32
García Llopis P, Bargues Ruiz A, Vicente Valor M^aI, López Tinoco M^aJ, Llopis Salvia P

- **Diseño de una estrategia de mejora para incrementar la adherencia al tratamiento con suplementos de arginina en un centro sociosanitario**, 32
Ballester Vieitez A, Navaza Carro J, Herrero Poch L, Piñeiro Corrales G

ÁREA TEMÁTICA: INVESTIGACIÓN BÁSICA

- **Efecto del polimorfismo -55CT sobre el hígado graso y la resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso**, 33
Aller de la Fuente R, Luis Román D de, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Álvarez T, Pacheco D, Velasco C
- **Efecto de dos dietas hipocalóricas en un ensayo clínico sobre los niveles de insulina y de otros parámetros metabólicos en pacientes obesos, papel del polimorfismo -55CT UCP3**, 33
Luis Roman D de, González Sagrado M, Izaola O, Aller R, Conde R, Domingo M, Primo D, Romero E
- **Estudio de la actividad antioxidante en leche materna, día vs. noche**, 34
Sánchez López CL, Cubero Juárez J, Sánchez Alarcón J, Rodríguez Moratinos AB, Rivero Urgüell M, Barriga Ibars C
- **Estabilidad físico-química de la ciclosporina IV administrado en "Y" con la nutrición parenteral total**, 34
Feliu Ribera A, Cardenete Ornaque, Pujol Vilme MD, Mur Blanch N, Prenafeta Torres J, Estalrich Latràs J, Cardona Pera D, Mangues Bafalluy MA
- **Estudio de las modificaciones en la resistencia insulínica y estrés oxidativo en el postoperatorio reciente de pacientes con obesidad extrema tras cirugía bariátrica mixta (diversión biliopancreática de Scopinaro)**, 35
García Almeida JM, Murri-Pierri M, García Fuentes E, Alcaide J, Fernández García D, González Jiménez B, Rivas Marín J, Ocaña-Wilhelmi L, Roca Rodríguez M^aM, Tinahones Madueño FJ

ÁREA TEMÁTICA: NUTRICIÓN ARTIFICIAL DOMICILIARIA

- **Valoración y seguimiento de las ostomías de alimentación en el Hospital Joan XXIII de Tarragona**, 35
Solano Fraile E, Margalef Vernet C, Megía Colet A, Tarragó Alcoverro A, Florencio Ortiz L, Vendrell Ortega J

- **Análisis de situación de la Nutrición Parenteral Domiciliaria: Aplicación de las Guías de Práctica Clínica, 36**
Rodríguez Penín I, López Sandomingo L, Cea Pereira L, María González Rodríguez A
- **Nutrición parenteral domiciliaria: registro nacional 2009, 36**
Cuerda C, Gómez-Candela C, Chicharro L, Virgili N, Martínez C, Pérez de la Cruz A, Moreno JM, Álvarez J, Wanden-Berghe C, Grupo NADYA-SENPE
- **Nutrición enteral domiciliaria: registro nacional 2009, 37**
Frías L, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Romero A, Rabassa-Soler A, Irlés JA, Martínez-Olmos MÁ, Grupo NADYA-SENPE
- **Evaluación de la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en un hospital pediátrico, 37**
Madriga Acerete D, Muñoz Codoceo RA, Espinosa R, Ollero JC, Martínez Gómez MJ, Pedron Giner C
- **Diez años de nutrición por Gastrostomías Endoscópicas Percutáneas PEG en un Hospital Comarcal de la Comunidad Valenciana, 38**
Wanden-Berghe C, Muñoz J, Cantó C, Domech L, Reyes MD, Perez Moya C, Red de Malnutrición en Iberoamerica -CYTED
- **Asesoramiento y soporte nutricional en el área sanitaria del hospital Vall d'Hebrón, 38**
Cots Seignot I, Pérez-Portabella Maristany C, Seguro Gurrutxaga H, Avilés Parra V, Roca Arumí M, Cárdenas Lagranja G, López Gómez J, Simats Oriol G, Burgos Peláez R
- **Complicaciones de la Gastrostomía Endoscópica Percutánea PEG en el tratamiento nutricional. Diez años de experiencia en un hospital comarcal, 39**
Wanden-Berghe C, Cantó C, Muñoz J, Reyes MD, Doménech L, Pérez Moya C

ÁREA TEMÁTICA: PACIENTE CRÍTICO

- **Control glucémico e infeccioso en pacientes críticos mediante dieta específica para hiperglucemia con glutamina. Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, simple ciego, 39**
Díaz MJ, Mesejo Arizmendi A, Serrano Lázaro A, Argüeso García M, Martínez Maicas H, García Simón M, Vento Rehus R, Ordóñez Payán R, Téllez Torres A, Pérez Sancho E

- **¿Es importante la relación de las dosis de zinc y cobre en la nutrición parenteral (NPT) de pacientes graves?, 40**
Pita Martín de Portela ML, Menéndez AM^a, Weisstaub A, Montemerlo H
- **Síndrome de realimentación en pacientes críticos tratados con nutrición parenteral o enteral, 40**
García Palma M^aJ, Luna López V, Machado Ramírez M^aJ, Abilés J, Cantero Pecci M^aD, Pérez de la Cruz A
- **Nutrición parenteral en enfermos quirúrgicos, 41**
Pascual Ramírez L, Navarro Polo JN, Sánchez Spitman A, Alonso Serrano E, Valero García I
- **Síndrome de realimentación en paciente crítico con nutrición parenteral, 41**
Leiva Badosa E, Garrido Sánchez L, Gasol Boncompte M, Badía Tahull MB, Llop Talaverron JM, Cobo Sacristán S, Figueras Suriol A, Tubau Molas M, Jódar Masanes R
- **Cambios en el perfil lipídico del suero y sobre la inflamación en pacientes críticos con el empleo de una emulsión con aceite de oliva y de pescado, 42**
Ortiz Leyba C, Villar Gallardo J, García Cabreña E, Díaz Martín A, Garnacho Montero J, Márquez Vacaro JA

ÁREA TEMÁTICA: PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

- **Estrés oxidativo celular en bronquiectasias crónicas y fibrosis quística, 42**
Olveira Fuster G, Atencia JA, Murri M, Martín-Núñez G, Porras Pérez N, Rojo Martínez G, Soriguer F, Tinahones F, Olveira Fuster C
- **Asistencia nutricional perioperatoria de cánceres gastrointestinales, 43**
Gómez Sánchez M^aB, García-Talavera Espín NV, Zomeño Ros AI, Gómez Ramos M^aJ, González Valverde M, Hernández MN, Sánchez Álvarez C
- **Cambios en la composición corporal a través del tiempo en el paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, 44**
Mateo Lázaro M^aL, Vicario Bermudez JM^a, Pencaho Lázaro M^aÁ, Berisa Losantos F, Plaza Bayo A

- **Intervención dietética en anorexia nerviosa: ¿es adecuada la participación de los pacientes en la elección de su dieta?, 44**
Bolaños Ríos P, Jáuregui Lobera I
- **Factores asociados al abandono del tratamiento en mujeres con sobrepeso-obesidad, 45**
Plasencia LM, Jáuregui Lobera I, Rodríguez Marcos L, Bolaños Ríos P, Pérez Santana MB, Caballero Riverí M
- **Evolución de parámetros antropométricos y nutricionales en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello con gastrostomía percutánea profiláctica, 45**
Gonzalo Marín M, Tapia M^aJ, García Torres F, Oliveira Fuster G, Laínez López M, Pérez R, Contreras J, Soriguer F
- **Evolución de marcadores inflamatorios en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello con gastrostomía percutánea profiláctica, 46**
Marín MG, Oliveira Fuster G, Tapia M^aJ, Laínez López M^a, Pérez R, Contreras J, Soriguer F
- **Nutrición y calidad de vida en adultos con fibrosis quística: validación del test CFQ-R-14+ Spain, 46**
Oliveira Fuster G, Gaspar I, Porras Pérez N, Muñoz Aguilar A, García Torres F, Tapia Guerrero M^aJ, Gonzalo Marín M, Oliveira Fuster C
- **Protocolo para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con Nutrición Parenteral (NP) ingresados en salas de hospitalización convencional, 47**
Díaz Medina S, Urgeles Planella JR, Cervera Peris M^aM, Gómez Lobón A, Quevedo Juanals J, Péreg Macazaga V
- **Incidencia de hiperglucemia en pacientes no críticos con nutrición parenteral (NP), 47**
Díaz Medina S, Urgeles Planella JR, Cervera Peris M^aM, Gómez Lobón A, Quevedo Juanals J
- **Cribaje nutricional en pacientes con patología digestiva mediante escala MUST al ingreso, 48**
Sánchez Ortega R, Barbera Butrón Ch, Berenguer R, Castillo T, Moreno Pérez O, Abad González ÁL, Picó Alfonso A
- **Efectividad de la Dieta Muy Pobre en Kilo-calorías previa al Abordaje Quirúrgico de la Obesidad Grado III-IV, 48**
B. Mijares Zamuner M, Abad González ÁL, Moreno Pérez O, Berenguer Grau R, Castillo García T, Sánchez Ortega R, Picó Alfonso AA
- **Revisión sistemática sobre la eficacia clínica de la sibutramina y el orlistat en la pérdida de peso, calidad de vida y sus efectos adversos en obesos adolescentes, 49**
García Díaz E, Martín Folgueras T
- **Bypass gástrico proximal laparoscópico (BPGPL): resultados según el sistema de evaluación y análisis bariátrico BAROS, 49**
García Díaz E, Martín Folgueras T, Arteaga González I
- **Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea, 50**
Oliva García JG, Pereyra-García Castro F, Ríos Rull P, Breña Atienza J, Suárez Llanos JP
- **Tolerancia y cumplimiento de la nutrición enteral (NE) oral en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) del adulto, 50**
Puiggros Llop C, Casellas Jordà F, Cárdenas Lagranja G, Peñalva Arigita AI, Chicharro Serrano M^aL, Borrueal Sainz N, Pérez-Portabella Maristany C, Burgos Peláez R
- **Análisis de adherencia a la Dieta Mediterránea y modificación de parámetros antropométricos y hábitos dietéticos en pacientes de alto riesgo cardiovascular durante un Programa de Rehabilitación Cardíaca, 51**
García Almeida JM, Saracho Domínguez H, Roca M^aL, Vilchez López FJ, Gómez González A, Alcaide J, Ruiz Nava J, Villalobos Gámez JL, Rioja Vázquez R, Tinahones Madueño FJ
- **Estado nutricional y valoración de la función pulmonar de pacientes afectados de fibrosis quística, 51**
Lobo Tamer G, Pérez Aragon A, Pérez de la Cruz A, López Casado MÁ, Casas Maldonado F
- **Estado nutricional, vitamínico y de micronutrientes en adultos con enfermedad celiaca sin clínica típica al diagnóstico, 52**
García-Manzanares Vázquez de Agredos Á, Lucendo Villarín A, González Castillo S, Moreno Fernández J, Gómez García I, Friginal Ruiz AB, Conde García M^aC
- **Efecto de la Taurina en nutrición parenteral (NP) sobre parámetros de función hepática, en pacientes sin patología biliopancreática primaria, 53**
González Contreras J, Gómez Sánchez AI, Villalobos Gámez JL, García Almeida JM, Flores Cuéllar M^aÁ, Galindo Rueda M^aM, Gúzman Gúzman A, Rioja Vázquez R, Sánchez Yáñez E, Fuentes Ibáñez B

- **Necesidades de hierro y calcio en cirugía bariátrica mixta, 53**
Ramió Montero E, Latre Gorbe C, Roca Rosellini N, Pons Busom M, Aguas Compaired M, Eguileor Partearroyo B
- **Influencia de la alimentación enteral total con T-Diet Plus Diabet® sobre parámetros de síndrome metabólico en pacientes ancianos con diabetes mellitus tipo 2, 53**
García Rodríguez CE, Buccianti G, Mesa García M^aD, Moreno Torres R, Pérez M^aI, Pérez de la Cruz A, Gil Hernández Á
- **Evaluación de un protocolo de intervención nutricional en el cáncer de esófago, 54**
Jover Fernández A, Virgili Casas N, Creus Costas G, Peiró Martínez I, Vilarrasau Farré C, Galán Guzmán M, Soler Ramón J
- **Evolución del Trasplante Pulmonar en relación con el Estado Nutricional, 54**
Ayucar Ruiz de Galarreta A, Pita Gutiérrez F, Vidal Cortes P, Delgado Roel M, Hurtado Doce A, Solla Buceta M, Cordero Lorenzana L, Perteiga Díaz S
- **Alteraciones nutricionales en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), 55**
Ayucar Ruiz de Galarreta A, Pita Gutiérrez F, Vidal Cortés P, Gómez Canosa S, García Monge M^aJ, Hurtado Doce A
- **Variables Nutricionales en los pacientes en espera de trasplante pulmonar, 56**
Ayucar Ruiz de Galarreta A, Pita Gutiérrez F, Rey Rilo T, Vidal Cortes P, Delgado Roel M, Oter González I
- **Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección asociada a catéter en pacientes con Nutrición Parenteral por Fístulas Digestivas, 56**
Sánchez Ortega R, Cordero Cruz AM^a, Valero Zanuy M^a Á, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, León Sanz M

ÁREA TEMÁTICA: PEDIATRÍA

- **Alteraciones de biomarcadores de inflamación en obesidad infantil, 57**
Gil Campos M, Olza Meneses J, Martínez-Jiménez M^aD, Aguilera García M^aC, Cañete Estrada R, Gil Hernández Á

- **Adecuación nutricional de la ingesta de los estudiantes de secundaria de Badajoz, 57**
Luengo Pérez LM, Gonzalo Córdoba Caro L, García Preciado V
- **Alteración de biomarcadores de riesgo cardiovascular e inflamación en niños obesos prepúberes versus púberes, 58**
Olza Meneses J, Aguilera García C, Mercedes Gil-Campos, Rosaura Leis Trabazo, Miguel Valle Jimenez, Rafael Tojo, Ramón Cañete Estrada, Angel Gil Hernández

ÁREA TEMÁTICA: OTROS

- **Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con una galleta enriquecida en inulina en el patrón de riesgo cardiovascular de pacientes obesos, 58**
Luis Román D de, Fuente B de la, Izaola O, Morillo M^a, Teba Torres C, Gutiérrez S
- **Nutrición Parenteral. Casuística del Hospital Universitario de Guadalajara, 59**
Herranz Antolín S, Álvarez de Frutos V, Blasco Guerrero M, Horta Hernández A
- **Creencias irracionales sobre los alimentos en adolescentes, 59**
Bolaños Ríos P, Jáuregui Lobera I
- **Producción científica sobre trombosis venosa central asociada la nutrición parenteral, 60**
Pastor Alborch R, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J
- **La zincemia en la patología digestiva grave, 60**
Chicharro Serrano L, Chacón Castro P, Sabín Urquía P, Renedo Miró B, Guiu Segura JM^a, Puiggrós Llop C, Pérez-Portabella Maristany CI, Burgos Peláez R
- **Diferencias psicológicas que explican la resistencia a la pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida tras un tratamiento grupal cognitivo-emocional previo a cirugía bariátrica, 61**
Abilés VA, Rodríguez S, Mellado C, Rodríguez A, Abilés JS, Buccianti G, Luna V, Pérez de la Cruz A, Santaella M^aC
- **Páginas Web sobre Dieta: Relación entre los Criterios de Calidad y el Indicador de Credibilidad, 61**
Gil Pérez JD, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C

- **Producción científica, indizada en bases de datos internacionales, sobre la importancia del etiquetado de alimentos en relación con la obesidad, 62**
Itxaso Sebastian Ponce M, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C
- **Credibilidad de las páginas Web de las Sociedades Científicas sobre Nutrición y Alimentación, 62**
Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C, Guardiola-Wanden-Berghe R, Culebras Fernández JM
- **Puesta en práctica de un método de cribado nutricional automático en el Hospital La Paz. Madrid, 63**
García Vázquez N, Gómez Candela C, Calvo Viñuela I, Buño Soto A, Ríos Blanco JJ, Codoceo Alquinta R, Ulibarri Pérez I
- **Diseño de un protocolo de suplementación para cirugía bariátrica, 63**
Latre Gorbe C, Pons Busom M, Roca Rossellini N, Castro IJ, Eguileor Partearroyo B
- **Zinquemia y cupremia: ¿se correlacionan con la desnutrición?, 64**
Vila Bundó A, Gómez-Ulloa D, Fernández-Morató J, Grau S, Mateu-de Antonio J
- **Evaluación de pacientes sometidos a Gastrostomía Percutánea mediante Radiología intervencionista (GPR) entre 2007 y 2009, 65**
Manjón L, Batanero R, Arrieta F, Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Zamarrón I, Blázquez J, Sánchez J, Carabaña F, Vázquez C
- **Estudio de la aparición de hipercupremia en pacientes con nutrición parenteral total suplementada con aportes definidos de cobre, 65**
Gómez-Ulloa D, Vila Bundó A, Fernández-Morató J, Marín-Casino M, Salas E, Mateu-de Antonio J
- **Eficacia del tratamiento grupal cognitivo-emocional previo a cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida (OMCB): mejora de la sintomatología general y sintomatología específica, 66**
Abilés V, Rodríguez S, Mellado C, Abilés J, Bucianti G, Rodríguez A, García A, Pérez de la Cruz A, Santaella MC

VOL. 25. SUPLEMENTO 3. OCTUBRE 2010

EL LIBRO BLANCO DE LA DESNUTRICIÓN EN IBEROAMÉRICA

- **Conceptos y definiciones de la Desnutrición Iberoamericana, 1**
C. Wanden-Berghe, M. Ermelinda Camilo, J. Culebras
- **Notas para una historia de la desnutrición en la Iberoamérica del siglo XX, 10**
J. Bernabeu-Mestre
- **Análisis de determinantes sociales de la desnutrición en Latinoamérica, 18**
D. Jiménez-Benítez, A. Rodríguez-Martín, R. Jiménez-Rodríguez
- **El acceso a la información como determinante social de la salud, 26**
L. David Castiel, J. Sanz-Valero
- **La búsqueda de información científica sobre las Ciencias de la Nutrición en Internet, 31**
J. Sanz-Valero, L. David Castiel
- **La influencia de la desigualdad en la desnutrición de América Latina: una perspectiva desde la economía, 38**
J. Guardiola, F. González-Gómez
- **Comercio internacional y crecimiento económico: ¿Cómo influyen en el hambre de América Latina?, 44**
J. Guardiola, J. Bernal Rivas
- **Epidemiología de la desnutrición en Latinoamérica: situación actual, 50**
G. Kac, J. L. García Alvear
- **Métodos de valoración del estado nutricional, 57**
P. Ravasco, H. Anderson, F. Mardones
- **Implicaciones de la desnutrición en atención primaria, 67**
A. Rodríguez-Martín, J. P. Novalbos-Ruiz, A. Jiménez-Rodríguez, M. Baglietto Ramos, J. M. Romero Sánchez
- **La formación en nutrición en Iberoamérica, 80**
C. Wanden-Berghe, E. Martínez de Victoria, I. Castelló

FIN DEL VOLUMEN 25