Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):425-429
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Physical excercises on glycemic control in type 1 diabetes mellitus

D. Lopes Souto and M. Paes de Miranda

Instituto de Nutrição Josué de Castro. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Brazil.

Abstract

Type 1 diabetes is a metabolic diseases characterized by hyperglycemia, results from the destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. Diabetes management usually by insulin, dietary and physical activity.

Aim: **Assess the relationship between physical activity and glycemic control in type 1 diabetes subjects.**

Methods: **The literature search conducted in Pubmed and ScienceDirect databases and was initially identified 24 articles and we applied the inclusion criteria that considered original, full-text, remaining thirteen articles published between 1992 and 2009.**

Results and discussion: **Two studies found a positive association between physical exercises and adequacy of glycemic control on long-term, determining by glycated hemoglobin (HbA1c) and increase the insulin sensitivity, whereas three articles didn't found relations between exercises and glucose, insulin sensitivity and formation of ketone bodies.**

Conclusion: **There are positive influences of exercise of long-term glycemic control in type 1 diabetes, however results are contradictory with respect to insulin sensitivity and fasting glucose. Glycemic control in diabetes should be based on HbA1c values, self-monitoring of blood glucose and reduction of insulin requirement, such as have been demonstrated in several studies. Thus physical exercise, along with dietary therapy and medication, are important to control diabetes.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:425-429)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4962

Key words: *Diabetes mellitus. Physical exercises. Glucose. Insulin resistance.*

EJERCICIOS FÍSICOS SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Resumen

La diabetes tipo 1 es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, resultante de la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina del páncreas. El tratamiento de la diabetes se basa en la insulina, dieta y actividad física.

Métodos: **La búsqueda bibliográfica se realizó sobre la base de Pubmed y ScienceDirect, que se identificaron inicialmente 24 artículos y aplicarse teniendo en cuenta los criterios de inclusión artículos originales en texto completo, la obtención de treze artículos publicados entre 1992 y 2009.**

Resultados: **Dos estudios encontraron una asociación positiva entre el ejercicio y la adecuación de control de la glucemia en el largo plazo, para la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y mayor sensibilidad a la insulina, mientras que tres artículos no encontraron ninguna relación entre el ejercicio, la glucosa sanguínea, la sensibilidad a la insulina y la formación de cuerpos cetona.**

Conclusión: **Hay influencia positiva del ejercicio sobre el control glucémico en DM1 a largo plazo, sin embargo los resultados son contradictorios con respecto a la sensibilidad a la insulina y la glucosa en ayunas. El control glucémico de la diabetes debe basarse en los valores de HbA1c, autocontrol de la glucosa en la sangre y disminución de las necesidades de insulina, como se ha demostrado en varios estudios. Así, el ejercicio físico, junto con la terapia nutricional y la medicación son importantes para controlar la diabetes.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:425-429)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4962

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Ejercicios físicos. Glucosa. Resistencia a la insulina.*

Correspondence: Débora Lopes Souto.
360 Felisbelo Freire Street, Apartament 202 - District: Ramos.
Zipe Code: 21031-250 Rio de Janeiro, RJ - Brazil.
Home phone: 2260-4139.
E-mail: deborasouto@openlink.com.br

Recibido: 29-VIII-2010.
Aceptado: 4-III-2011.

Abbreviations

EGP: endogenous glucose production.

HbA1c: glycated; hemoglobin.

VO2max: maximum volume of oxygen.

Introduction

Diabetes mellitus as a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Type 1 diabetes results from the destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. Diabetes management usually by insulin, dietary and physical activity.[1]

Exercises can be classified as aerobic or anaerobic. The definition of aerobic exercise as any activity that uses large muscle groups and can be maintained continuously. During anaerobic exercise, muscle fibers have to derive their contractile energy from stored substrates (glygogen, adenosine tri-phosphate and creatine phosphate).[2] The distinction between the two types of exercise is important because of their different effects on blood glucose concentration.

Elevated skeletal muscle blood flow and increased body temperature because of exercise can increase the rate of insulin absorption, for several hours to replenish glycogen stores.[3,4] As a result, an episodes of hypoglycemia can occur not only during periods of activity but up to 24 hours later.[5]

A high-intensity anaerobic exercise can cause excessive levels of catecholamines, nonesterified fatty acids and ketone bodies, inhibit glucose utilization in skeletal muscle, causing transient hyperglycemia (30 to 60 minutes), probably due to development of substantial counterregulatory hormone secretion.[6]

The aim of this systematic review was to assess the relationship between physical activity and glycemic control in type 1 diabetes subject.

Methods

The review focused on language literature in English. The literature search was conducted in the following databases: Pubmed and ScienceDirect. The keywords used were selected from the following terms: "type 1 diabetes"; physical exercises and "glucose".

Were initially identified 24 articles and we applied the inclusion criteria that considered original, full-text, in humans articles. Were excluded two studies with animals; one article with type 2 diabetes subjects; and eight review articles, remaining thirteen articles published between 1992 and 2009.

Results

Screening criteria previously explained resulted in fifteen studies (table I). Two studies found a positive association between physical exercises and adequacy of glycemic control on long-term, determining by glycated hemoglobin (HbA1c)[7,8] and increase the insulin sensitivity,[9,10] whereas three articles didn't found relations between exercises and glucose,[7,11] insulin sensitivity[8] and formation of ketone bodies.[11]

Discussion

Contributions of physical exercises for reducing glycated hemoglobin

Although physical exercises are recommended since 1990s, Salvatoni et al.[8] evaluated the influence of exercise to improve long-term glycemic control in 69 in type 1 diabetes subject, were divided into groups according hours per week spent on exercises: sedentary (less than 2 hours); irregularly active (2 to 4 hours); active (4 to 6 hours); or very active (more than 6 hours). As a result, lower levels of HbA1c are shown of most active group ($p < 0.05$), however no significant difference was observed in need of insulin.

Assessing 19,143 type 1 diabetes adolescents, stratified according frequency refers to exercise per week and HbA1C is inversely correlated with physical exercises for both sexes ($p < 0.001$), while only more-active men had significantly lower insulin doses ($p < 0.01$).[10]

Also monitoring type 1 diabetes adolescents. Faulkner et al.,[12] related maximum volume of oxygen (VO2max), heart rate variability, cardiovascular endurance and HbA1c variables in 105 type 1 and 27 type 2 diabetes subjects. All volunteers reported hours of sleep per night and answered a 7-day recall activity questionnaire, being classified as sleep, light, moderate, hard and very hard according to a report of the American College of Sport Medicine.[13] The findings of this investigation revealed that regardless of gender or type of diabetes, the group with higher body mass index had higher levels of HbA1c and lower cardiovascular endurance. When compared the types of diabetes, were observed lower VO2max and cardiovascular endurance in type 2 diabetes subjects.

Boehncke et al.,[14] followed, for three years, ten type 1 diabetes subjects and five health subjects in triathlon competitions and all subjects presented hyperglycemia in beginning and glucose reduction concentration during cycling step. In conclusion, the authors suggests that diabetic subjects can practice extreme endurance exercises and physiological change affected by diabetes can be easily compensated for adjust insulin doses and nutritional modifications.

Another study assessing ten adolescents with type 1 diabetes subjects, related parameters of cardiovascular endurance, muscular strength and glycemic control.

Table I
Studies evaluating the influence of physical exercises on glycemic control in healthy and diabetes mellitus subjects

Reference	*Subjects*	*Study design*	*Significant results*
8	69 children with type 1 diabetes subjects (8,98 ± 3,90 years old)	Subjects were classified according type and hour a day of physical exercise	Lower levels of HbA1c in most active group ($p < 0.05$); No difference in dosage of insulin
7	10 adolescents with type 1 diabetes subjects (17,2 ± 1,2 years old)	Subjects were submitted an aerobic exercises for 12 weeks.	Reduction in HbA1c of 0.96% ($p < 0.05\%$); No difference in fasting glucose
9	8 subjects with with type 1 diabetes subjects (33 ± 3,1 years old)	Subjects received 100%, 50% or 25% of lispro insulin dose usually used and different exercise intensities.	Hypoglycemia was observed in all exercise intensity after 100% of insulin dose; Necessary 75% reduction in insulin for euglycemia at 75% of VO2max.
10	19,143 adolescents with type 1 diabetes subjects (3 to 20 years old)	Subjects were classified according type and hour a day of physical exercise	HbA1c is inversely correlated with physical exercises for both sexes ($p < 0.001$); More-active men had significantly lower insulin doses ($p < 0.01$)
11	15 subjects with type 1 diabetes subjects (7 females e 8 males)	Subjects were submitted an aerobic exercise (80% of anaerobic threshold and 50% of VO2max) during 90 minutes	Higher EGP in men ($p < 0.05$); Glycerol levels were higher in women ($p < 0.05$); No difference in glucose or insulin
12	105 adolescents with type 1 diabetes subjects and 27 adolescents with T2DM	Subjects were classified according hour a day of physical exercise	BMI was positively related with HbA1c and inversely related with cardiovascular endurance, regardless of type of diabetes; Subjects with type 2 diabetes subjects showed lower VO2max and cardiovascular endurance
14	10 subjects with type 1 diabetes subjects and 5 health subjects	All subjects were triathletes	All presented hyperglycemia in beginning and lower glucose concentration during cycling
15	18 subjects with type 1 diabetes subjects(42 ± 10 years old)	Subjects were classified according type and hour a day of physical exercise	No difference in HbA1c and fasting glucose
16	5 subjects with type 1 diabetes subjects and 6 health subjects	Subjects were submitted a rest, moderate and vigorous physical	Type 1 diabetes subjects showed 60% higher EGP during rest than health subjects ($p < 0.0001$); EGP during moderate and vigorous physical were lower than rest in type 1 diabetes subjects ($p < 0.006$)
17	8 subjects with type 1 diabetes subjects, 2 subjects with type 2 diabetes subjects and 15 health subjects	All subjects began to practice aerobic exercise for one hour a day	Type 1 diabetes subjects showed higher postmeal glucose and EGP ($p < 0.001$); Fasting adiponectin concentration was lower in type 2 diabetes subjects ($p < 0.01$) and health subjects ($p < 0.05$)
18	16 subjects with type 1 diabetes subjects	Subjects were submitted a submaximal exercise after 100% or 1/3 of usual fast insulin dose	BPM was positively related with VO2max ($p = 0.002$); No difference in dosage of insulin; Hypoglycemic episodes occurred when insulin wasn't reduced
19	20 subjects with type 1 diabetes subjects	Subjects were submitted a resistance exercises for 3 months	Increased insulin sensitivity, heart ratio and VO2max; Reduction in severe hypoglycemic episodes
20	44 subjects with type 1 diabetes subjects and 44 health subjects	Subjects were assessed by neuropsychological test	Muscle strength was lower in type 1 diabetes subjects, compared to healthy volunteers ($p < 0.01$). Muscle strength was not related to neuropathy or glycemic control for any muscle groups
21	23 subjects with type 1 diabetes subjects and 21 health subjects	Subjects ingested dextrosol solutions (1 g/kg) or placebo (saccharin) 30 minutes before aerobic exercises until exhaustion.	Ingestion of dextrose increased muscle strength in health ($p < 0.05$) and subjects with type 1 diabetes subjects who had hypoglycemia during exercise ($p < 0.05$); Hyperglycemia induced by dextrose was normalized after fifteen minutes of exercise in health subjects and after sixty minutes in type 1 diabetes subjects.

Note: BMI: body mass index; BPM: beats per minute; EGP: endogenous glucose production; HbA1c: glycated hemoglobin; T12M: type 2 diabetes mellitus; T1DM: type 1 diabetes mellitus; VO2max: maximum volume of oxygen.

After twelve weeks in anaerobic exercise program, observed reduction in HbA1c of 0.96% ($p < 0.05\%$), however was no change in fasting glucose.[7]

In contrast to previous works, longitudinal study conducted by Haider et al.,[15] didn't observe changes in HbA1c and fasting glucose in eighteen type 1 diabetes subjects who practice aerobic exercise for one hour a day.

Stimulation of glucose production during exercise

Galassetti et al.[11] investigated the effects of glycemic control and gender on neuroendocrine and metabolic variables in fifteen type 1 diabetes subjects (7 females and 8 males), matched for age, duration of diabetes and physical exercises. The clinical trial consisted of 90-minute in cycle ergometer (considering 80% of anaerobic threshold and 50% of VO2max for each individual). Results showed higher endogenous glucose production (EGP) in men ($p < 0.05$) and glycerol levels were higher in women ($p < 0.05$). Other variables measured did not differ in both sexes. In conclusion, there are sex differences also in type 1 diabetes subjects in response to exercise and EGP is the main determinant of sexual dimorphism.

Were also evaluated contribution of glycogenolysis and gluconeogenesis to hepatic glucose production during rest, moderate and vigorous physical exercises in five type 1 diabetes subjects and six health subjects matched for age, weight and VO2max. The experimental consisted of 200 minutes of rest, 50 minutes treadmill measuring 35% of VO2max (moderate physical) and 50 minutes treadmill measuring 70% of VO2max (vigorous physical). After the tests, type 1 diabetes subjects showed 60% higher EGP during rest than health subjects ($p < 0.0001$), however EGP during moderate and vigorous physical were lower than rest in type 1 diabetes subjects ($p < 0.006$).[16]

Perseghin et al.[17] compared concentrations of insulin, glucose, HbA1c and adiponectin and physical exercises between forty subjects (eight with type 1 diabetes subjects, two with type 2 diabetes subjects, fifteen prediabetic and fifteen health subjects). As a result, type 1 diabetes subjects showed higher postmeal glucose and EGP ($p < 0.001$), however fasting serum adiponectin concentration was lower in type 2 diabetes subjects ($p < 0.01$) and health subjects ($p < 0.05$), proving a relationship between adiponectin and insulin resistance.

Adjusting insulin dose before, during and after physical exercises

A randomized crossover study was conducted in eight twenth type 1 diabetes subjects in the presence of good glycemic control (HbA1c = 6 ± 0.002%) assessed the requirements insulin dose reduction after exercise at different intensities and durations, to minimize the risk of severe hypoglycaemic episodes. Each volunteer served as his own control, with changes in insulin lispro dosage (100%, 50% or 25% of insulin dose usually used) and different VO2max (determined by indirect calorimetry). After tests, 100% of insulin dose was associated with an increased risk of hypoglycemia for all exercise intensity and 75% reduction of the insulin dose was required for adequate glucose concentration at 75% of VO2max. Thus, the authors suggested insulin dose adjustment to minimizing hypoglycemia.[9]

Another crossover study related the aerobic capacity with insulin dose in sixteen subjects with type 1 diabetes subjects submitted to exhaustion during submaximal exercise (170 beats per minute) after usual dose or one-third usual fast insulin dose. As a result, beats per minute was correlated positively with VO2max ($p = 0.002$) and aerobic fitness no changes with the dosage of insulin, however hypoglycemic episodes occurred when insulin wasn't reduced.[18]

Confirming that regular exercise promotes long-term benefits, twenty type 1 diabetes subjects were followed by three months and submitted to resistance training for 135 minutes per week. Results showed increased insulin sensitivity, heart ratio and VO2max, besides a reduction in severe hypoglycemic episodes.[19]

Influence of exercises on resistance and muscular strength in diabetics

Anderson em 1998,[20] conducted a study comparing muscle strength with neuropathic complications and glycemic control in forty four subjects with type 1 diabetes subjects and forty four health subjects. All participants were assessment of muscle strength, neuropsychological test (including nerve conduction and sensory nerve conduction tests) and blood samples were collected for glucose, HbA1c and creatine analysis. Results show that the muscle strength was lower in type 1 diabetes subjects, compared to healthy volunteers ($p < 0.01$) and muscle strength was not related to neuropathy or glycemic control for any muscle groups.

Ramires et al.,[21] conducted a double-blind, controlled, crossover study also assessing the influence of resistance exercise and glucose ingestion in twenty one type 1 diabetes and twenty three health subjects, using each subject as his own control. All ingested dextrosol solutions (1 g/kg) and placebo (saccharin) thirty minutes before exercises on ergometer (55 to 60% of VO2max) until exhaustion. End of tests, performed on different days, ingestion of dextrose increased muscle strength in health subjects ($p < 0.05$) and subjects with type 1 diabetes subjects who had hypoglycemia during exercise ($p < 0.05$). Another important fact is hyperglycemia induced by dextrose was normalized after fifteen minutes of exercise in health subjects and after sixty minutes in type 1 diabetes subjects.

Conclusion

This systematic review concluded that there are positive influences of exercise of long-term glycemic control in type 1 diabetes, however results are contradictory with respect to insulin sensitivity and fasting glucose.

Glycemic control in diabetes should be based on HbA2c values, self-monitoring of blood glucose and reduction of insulin requirement, such as have been demonstrated in several studies. Thus physical exercise, along with dietary therapy and medication, are important to control diabetes.

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 1): S12-54.
2. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Can J Diabetes* 2006; 30 (1): 63-71.
3. Bogardus C, Thuillez P, Ravussin E, Vasquez B, Narimiga M, Azhar S. Effect of muscle glycogen depletion in vivo in insulin action in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1605-10.
4. Nugent AM, Steele IC, Al-Modaris F, Vallely S, Moore A, Campbell NP et al. Exercise responses in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1814-21.
5. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulindependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 584-588.
6. Wasserman DH, Abrumrad NN. Physiological basis for the treatment of the physically active individual with diabetes. *Sports Med* 1989; 7: 376- 92.
7. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Aerobic Circuit Exercise Training: Effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 652-7.
8. Salvatoni A, Cardani R, Biasoli R, Salmaso M, De Paoli A, Nespoli L. Physical activity and diabetes. *Acta Biomed* 2005; 76 (Suppl. 3): 85-8.
9. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson J. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001; 24: 625-30.
10. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 573-7.
11. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Morrey S, Davis SN. Effect of gender on counterregulatory responses to euglycemic exercise in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (11): 5144-50.
12. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *Biol Res Nurs* 2005; 7 (1): 16-29.
13. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 2000. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
14. Boehncke S, Poettgen K, Maser-Gluth C, Reusch J, Boehncke WH, Badenhoop K. Endurance capabilities of triathlon competitors with type 1 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134 (14): 677-82.
15. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91 (11): 4702-04.
16. Petersen KF, Price TB, Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4656–64.
17. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F et al. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1174-81.
18. Heyman E, Briard D, Dekerdanet M, Gratas-Delamarche A, Delamarche P. Accuracy of physical working capacity 170 to estimate aerobic fitness in prepubertal diabetic boys and in 2 insulin dose conditions. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46 (2): 315-21.
19. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20 (10): 1603-11.
20. Anderson H. Muscular endurance in long-term IDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 604-9.
21. Ramires PR, Forjaz CLM, Strunz CMC, Silva MER, Diament J, Nicolau W et al. Oral glucose ingestion increases endurance capacity in normal and diabetic (type I) humans. *J Appl Physiol* 1997; 83 (2): 608-14.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):430-440
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Energy expenditure: components and evaluation methods

A. C. Pinheiro Volp[1], F. C. Esteves de Oliveira[2], R. Duarte Moreira Alves[3], E. A. Esteves[4] y J. Bressan[5]

[1]Assistant Professor. Nutrition School. Federal University of Ouro Preto. Minas Gerais. Brazil. [2]Candidate for Doctoral degree in Food Science and Technology. Federal University of Viçosa. Minas Gerais. Brazil. [3]Candidate for Doctoral degree in Nutrition Science. Federal University of Viçosa. Minas Gerais. Brazil. [4]Assistant Professor. Department of Nutrition. Federal University of Vales do Jequitinhonha and Mucuri. Minas Gerais. Brazil. [5]Associated professor. Nutrition and Health Department. Federal University of Viçosa. Minas Gerais. Brazil.

Abstract

Introduction: **The determination of energy expenditure, considering the physical activity level and health status, is very important to adjust the individuals' nutritional supply. Energy expenditure can be determined by using indirect calorimetry, bioelectrical impedance, doubly labeled water, predictive equations, among others. All these methods have been used in clinical and research areas. However, considering the inconsistence in several research results, there is no consensus yet about the applicability of many of these methods.**

Objectives: **The aim of this review is to describe the components of energy expenditure and the methods for its determination and estimation, summarizing their main advantages and limitations.**

Results and discussion: **Indirect calorimetry and doubly labeled water are considered more accurate methods, but expensive. On the other hand, even though other methods present limitations, they are convenient and less expensive, and can be used with some caution.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:430-440)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5181

Key words: *Energy metabolism. Energy expenditure. Caloric intake. Methods. Equations.*

GASTO ENERGÉTICO: COMPONENTES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Resumen

Introducción: **Determinar el gasto energético (GE), considerando la actividad física y el estado de salud, es muy importante para ajustar el cálculo de la necesidad nutricional para cada individuo. Para eso, se pueden utilizar técnicas como la calorimetría indirecta, la bioimpedancia eléctrica, el agua doblemente marcada, las ecuaciones predictivas, entre otras. Estos métodos son utilizados en la práctica clínica y en estudios científicos. Sin embargo, debido a la inconsistencia de los resultados de estas investigaciones, todavía no hay un consenso respecto a su aplicabilidad.**

Objetivos: **De esa forma, esta revisión tiene como objetivo discutir los componentes del gasto energético, así como las técnicas para su determinación y estimativa, señalando sus ventajas y limitaciones.**

Resultados y discusión: **La calorimetria indirecta y el agua doblemente marcada son métodos considerados más acurados, sin embargo onerosos. Los otros métodos presentan limitaciones, pero por su practicidad y bajo coste, algunos de ellos pueden ser usados con cautela.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:430-440)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5181

Palabras clave: *Metabolismo energético. Gasto energético. Ingesta calórica. Métodos. Ecuaciones.*

Abbreviations

%: Percentage.
A: Age (years).
ATP: Adenosine triphosphate.
BEE: Basal energy expenditure.
BIA: Bioelectrical Impedance Analysis.
BMI: Body Mass Index.
BW: Body weight (kg).
CIC: Circulatory indirect calorimetry.
CO_2: Carbon dioxide.
DC: Direct calorimetry.
DIT: Diet-induced thermogenesis.
DLW: Doubly labeled water.
EE: Energy expenditure.
EER: Estimated Energy Requirement.
H: Height (m).
h: Hours.
H^2: Deuterium.
IC: Indirect calorimetry.

Correspondence: Ana Carolina Pinheiro Volp.
Campus Universitario.
Morro do Cruzeiro, s/n.
P.O. BOX: 35400-000 Ouro Preto, MG. Brazil.
E-mail: anavolp@gmail.com

Recibido: 4-I-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

ICU: Intensive care unit.
kcal: Kilocalories.
kg: Kilograms.
kj: Kilojoules.
M^2: Square meters.
METs: Metabolic equivalents.
Min: Minutes.
mL: Milliliters.
O^{18}: Oxygen-18.
O_2: Oxygen.
PA: Physical activity.
PAL: Physical activity level.
REE: Resting energy expenditure.
IC: Indirect calorimetry.
TEE: Total energy expenditure.
W: Weight (m).

Introduction

The energy that human body requires to maintain its organic and vital functions is obtained by the oxidation of macronutrients from foods.[1] Energy expenditure (EE) can be considered a process of energy production from energy substrates (carbohydrates, lipids, proteins and alcohol) combustion, in which there is an oxygen consumption (O_2) and carbon dioxide production (CO_2). Part of this chemical energy is lost as heat and in urine, and the remain energy is stored in high-energy molecules known as adenosine triphosphates (ATPs).[2]

Total energy expenditure (TEE) is the energy required by the organism daily and it is determined by the sum of 3 components: basal energy expenditure (BEE), diet-induced thermogenesis (DIT) and physical activity (PA).[3]

There are several methods for EE measurementsuch as indirect calorimetry (IC) and direct calorimetry (DC), bioelectrical impedance (BIA), doubly labeled water (DLW), predictive equations, and others.[4,5] The EE determination is important to adjust the individuals' nutritional offer, and must consider the demand of energy for physical activity and specific health conditions. Most of these methods have been widely used in human studies for different clinical applications (enteral and parenteral nutrition, obesity and others). However, there is no consensus about the applicability of some of them due to different results from literature. Therefore, this review describes the energy expenditure components as well as discusses several methods for energy expenditure estimation, emphasizing their advantages and limitations.

Methods

This review was performed using a variety of medical and scientific databases including Medline, PubMed, Scielo, and *Lilacs* to identify relevant articles focused on energy expenditure measurement methods. The following key words, in English, Spanish and Portuguese were used: indirect calorimetry, energy expenditure, bioelectrical impedance, doubly labeled water, predictive equations, circulatory indirect calorimetry, food intake measurement, portable *Armand* and physical activity questionnaire. Articles were selected after an abstract pre-reading and independently of their publication year, since we were interested in articles which described original methodologies for measuring energy expenditure.

Components of Total Energy Expenditure (TEE)

Basal Energy Expenditure (BEE)

The BEE is the amount of calories spent per minute or per hour which can be extrapolated to 24 hours, it also represents the minimal energy required for body vital function maintenance.[6] The BEE is one of the most important physiological information in clinical and epidemiological nutritional studies, since it is used to determine the energy requirement of an individual or population.[7]

The BEE contributes for 60% to 70% of daily energy requirement for most sedentary individuals and nearly 50% for those physically active. Its determination is useful to compare the energy metabolism between individuals.[6,8]

This component of TEE must be measured under standardized ambient conditions such as controlled temperature and humidity. Subject must be at complete rest after at least 8 hours of sleep and after a 12-14 hour overnight fast. Also, during the measurement, subject must be kept fully awake, lied down quietly, completely relaxed and breathing normally.[3,9] The value obtained is extrapolated to the 24 hours of the day and, therefore, is referred to basal with minimal influence of DIT and PA in the TEE.[3] However, the measurement of BEE requires the subject to sleep overnight in the metabolic unit. Thus, instead of BEE, the resting energy expenditure (REE) is usually measured, since there is little difference between them.[10]

Many individual factors may affect BEE, such as ethnicity, weight, lean body mass, age, smoking habits, PA, diet, menstrual period and fasting. Room's conditions (temperature, noise and time of resting) and technical factors related to the equipments used may also affect the BEE measurement. For example, the metabolic monitor must be heated and stabilized 30 minutes before each determination and the gas analyzers must be calibrated with a known gas concentration and periodically validated with the use of methanol flame.[1,7,11] Other factors which may also affect BEE at different levels would be thyroid and sexual hormones; growth; fever; sleep; metabolic stress; diseases; and others.[11]

Resting Energy Expenditure (REE)

The REE is a component of EE that is also measured by indirect calorimetry (IC). It can be 3-10% higher than BEE due to DIT and the influence of most recent PA.[10]

The procedures for measuring REE are very similar to those for BEE. The greatest difference between them is that in REE estimation the subjects have to be resting and fasting for shorter time, at least 30-minute rest and 3-hour fasting.[12]

Thermic effect of food or Diet-Induced Thermogenesis (DIT)

Diet-induced thermogenesis (DIT) is the EE component related to the energy required for the digestion, absorption, usage and storage of nutrients after food intake.[13,14] The DIT represents 5% to 15% of the TEE, and plays an important role in the regulation of energy balance and of body weight.[9,13] The thermic effect of food on TEE varies according to the type of macronutrient intake: 0-3% for lipids, 5-10% for carbohydrates and 20-30% for proteins.[13]

DIT is higher for proteins because their synthesis requires at least four high-energy phosphate bonds (ATP) per amino acid incorporated into a protein molecule, with the dispent of 0,75 kcal/g of synthesized protein, and the high metabolic cost of ureogenesis and gluconeogenesis.[9,15]

DIT can be divided into two distinct phases: the cephalic and the gastrointestinal phases. The first one is related to sympathetic nervous system action which is activated by food sensory properties, while the second is characterized by ATP consumption during the absorption and utilization of nutrients.[16]

There are some factors that may influence and modulate DIT, such as the stimulus to the autonomic nervous system,[13] hormones, diet palatability, PA, body composition, adiposity,[17] and the most important, diet composition.[18,19]

Physical activity (PA)

Physical activity (PA) represents the thermic effect of any movement that exceeds BEE,[10] which have a great variability inter and intra individual. In active individuals, the energy required for PA can corresponds as one to two times the basal energy expenditure while in sedentary individuals it can represent less than half of the BEE.[3]

Available methods for determination of energy expenditure

There are many methods for determining EE, but there is no consensus about which is the most accurate one for specific individuals or populations. The table I summarizes the advantages and limitations of each method for assessing energy expenditure.

Direct calorimetry (DC)

The directly determination of EE represents the measurement of heat exchange between body and environment. This method measures the sensible heat released by the body, as well as the water steam released through respiration and skin. It requires an isolation chamber, hermetically sealed, highly sophisticated and large enough to allow some degree of activity.[4,20] Although it is considered a gold standard method, it is not widely used due to its high complexity and cost, moreover, it requires the individual a confinement of 24 hours or more.[21]

Respiratory indirect calorimetry

Respiratory indirect calorimetry, or only indirect calorimetry (IC) as it is often known by most authors, is a noninvasive and very accurate method which has an error lower than 1%. It has high reproducibility and has being considered a gold standard method. This method allows estimating BEE and REE, and also allows identifying which energy substrates is predominantly being metabolized by body in a specific moment. It is based on the indirect measure of the heat expended by nutrients oxidation, which is estimated by monitoring oxygen consumption (O_2) and carbon dioxide production (CO_2) for a certain period of time.[12,22]

The calorimeter has a gas collector that adapts to subject, a canopy and a system that measures the volume and concentrations of O_2 and CO_2 minute by minute.[1,20,23,24] Through a unidirectional valve located in the ventilated canopy, the calorimeter collect and quantify the volume and concentration of O_2 inspired and of CO_2 expired by the subject.[20,23,24] After meeting the volumes, EE is calculated by the Weir formula and results are displayed in a *software* attached to the system.[1,20,23,24]

The procedures for using IC requires the same standardized protocol for determining BEE and REE, which includes environmental, individual, and technical aspects.[1] One advantage of using this method is the fact that it allows a short term measurement due to the scarce O_2 body reservoirs and the limited capacity of body of anaerobic ATP synthesis.[2,20] However, it is costly, relatively complex and requires trained personnel for its correct use.

Circulatory Indirect Calorimetry (CIC) or Fick Principle

REE can also be measured by CIC which is a practical and simple method. The CIC is commonly used to monitor O_2 consumption and EE when an intensive care unit (ICU) does not have IC and patients' nutritional support must be done with caution.[22,25]

This method is based on a thermo dilution technique that requires the insertion of a catheter (Swan-Ganz catheter) into the pulmonary artery for estimating cardiac output.[25] Besides, the use of this catheter allows analyzing the arterial and venous blood gasometry

Table I
Advantages and limitations of assessment methods of energy expenditure

Method	*Advantages*	*Limitations*
Direct calorimetry[4,20,21]	Highly sophisticated method, considered a gold standard for measuring the total energy expenditure, allows the subject some degree of activity.	High complexity method, high cost and requires the confinement of the subject for 24 hours or more.
Indirect calorimetry[2,12,20,22]	This method is considered a gold standard for measuring REE and BEE. It is a non-invasive method, reasonably accurate and has a high reproducibility. It also allows to quantify and to identify energy substrates oxidation. Allows short-term measurements of EE.	High cost, relatively complex. Requires trained personnel for its correct use.
Circulatory indirect calorimetry[9,22,25]	Practical and simple method. It can be used with caution when there is no other way to assess EE in critically ill patients who have already have a thermo-dilution catheter inserted.	It is Invasive. The use of the catheter may contribute to metabolic complications. It is based on instantaneous measurements. It is not equivalent to CI because it underestimates the REE.
Double labeled water[29,36]	This is a gold standard method which accuracy is 97-99% compared to CI. It measures precisely the TEE in free living subjects and because it uses deuterium (H2) and oxygen-18 (O18), it is a safe method.	It is costly and requires sophisticated equipments as well as trained personnel. It does not provide the information of energy expedited on physical activity neither it gives the information about the substrates oxidation.
Bioelectrical impedance analysis[37,38]	This is an affordable and non-invasive method. It quickly estimates the REE based on its estimation of body compartments including the body fluid distribution considering intra and extracellular spaces.	Several factors may influence its results such as hydration state of the subject, prandial/fasting state, exercises, diuretics use, menstrual period, age, ethnicity, body shape or healthy and nutritional condition.
Sensor of heat and movement[41,42,43]	Easy and practical use device that estimates EE.	Studies indicate that the device needs adjusts, especially the equations for obese subjects.
Physical activities records[45,46]	• Low cost method that estimates EE from an extremely detailed registry off all physical activity perform daily. • Wide variety of types of activities listed. The list is frequently updated which allows the inclusion or the correction of typical activities from specific regions or country.	• The comparison of results between different studies is limited due to various existing codes for activities. • The estimated EE does not take into account inter-individual differences which may affect the energetic cost of a movement.
Dietary questionnaires[49,50]	Simple and affordable method. It can be viable if properly used.	• Subjects can underreport their food intake, which will reduce de accuracy of the method. • This method is valid only for subjects with stable weight, so in a energy balance equilibrium. • Bias can occur because of interferences from the interviewer as well as bias inherent in the chosen method.
Predictive equations[52,53]	Simple, fast and affordable method. It can be viable if properly used.	It can overestimate or underestimate the GEB GET of subjects of the same population.

which is based on the measurement of the serum hemoglobin concentration and its O_2 saturation. It is possible to calculate O_2 consumption through the artero-venous difference of the O_2 content multiplied by the cardiac output.[22] Thus, REE can be estimated based on the Fick equation. However CIC requires a surgical procedure to insert the catheter, so that this method should only be used when critical patients has already had a catheter inserted in their artery for hemodynamic control.[26]

Similarly to other method, CIC also has some limitations as it is invasive and the usage of catheters may contribute for complications. Furthermore, it is based on instantaneous measures[22], thus extreme values of cardiac output decrease the specificity of thermo dilution, as well as the omission of the O_2 dissolved in the plasma and exclusion of the pulmonary O_2 mixed to the O_2 coming from other organs can decrease its specificity.[9,25]

Raurish and Ibanez[27] evaluated the EE of 15 critically ill patients on mechanical ventilation through the IC and CIC, and they found no significant difference between these two methods. Despite the lower reproducibility of Fick compared to IC, they concluded that both methods can be used considering the clinical point of view. However, Ogawa et al.[28] evaluated the EE of 40 critically ill patients in ICU and although they did not find a significant difference between IC and CIC, the use of Fick equation on CIC underestimated the absolute values. Similarly, in another study with 36 patients on mechanical ventilation and parenteral nutrition, the Fick equation underestimated significantly REE compared to IC, and these methods had a poor correlation (r = 0.31).[25]

The CIC can be a useful tool if used with caution when there is no other way to assess the EE of critically ill patients who already have a thermo dilution catheter inserted. However, it is important to emphasize that this method is not equivalent to IC, because it underestimates REE values.

Doubly Labeled Water (DLW)

The DLW is an accurate and precise method for measuring TEE of subjects who are not in confinement, and with no change their routine, it also useful for measuring TEE over some days or weeks. It is considered safe because uses deuterium (H^2) and oxygen-18 (O^{18}), non-radioactive elements which are naturally found in human body. The DLW accuracy is 97-99% compared to IC, and it is also considered a gold standard.[29]

This method is based on the principle of isotope dilution. Subject ingests those elements at a known concentration and volume (C1 and V1) that diffuses throughout the body fluid (which has a different volume (V2), and the new concentration (C2) can be calculated by the formula C1 x V1= C2 x V2.[30] Thus, the DLW method considers that the O_2 *turnover* is determined by the body water flow and the inspired O_2 and expired CO_2, while the H_2 *turnover* is determined exclusively by the water flow through the body.[31]

To measure the total body water, a pre-established volume and concentration of the H^2 and O^{18} isotope is orally administered, which diffuses throughout the body over 2 to 6 hours. As the energy is spent by the body, CO_2 and water[30,32] are produced. The CO_2 is eliminated by the lungs, and the water, by lungs, skin and urine.[33] The H^2 and O^{18} disappearance rate is determined by measuring repeatedly their concentrations in the body fluids (saliva, urine or blood). The difference between the disappearance rate of the two isotopes is used to estimate the CO_2 production rate and, thus, determine the EE, based on the equation of Weir.[30,32]

Many studies have used DLW to validate other methods.[34,35] However, this method is expensive, requires sophisticated equipments and trained personnel. Besides, it does not provide information of performed physical activity and substrate oxidation.[36]

Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

BIA is a fast and noninvasive method that estimates body composition, including the distribution of body fluids of intra and extracellular spaces. It also estimates REE by predictive equations based on the lean body mass.

This method can be performed by devices with 2, 4 or 8 electrodes. It is based on the principle that tissues have different electrical proprieties such as large at small opposition to the flow of an electric current. Lean tissues have a high conductivity of electric current, due to the large amount of water and electrolytes. On the other hand, adipose tissue (fat body mass), bones and skin have low conductivity.[37] This method mesures the level of resistance (measure of pure opposition to the electric current flow through the body) and reactance (opposition to the electric current flow caused by the capacitance produced by the cell membrane) of the body to a low intensity electric current. By doing so, the analyzer evaluates the total body water, assuming a constant hydration, predicts the amount of lean body mass and estimates REE based on this value.

The usage of BIA has some limitations related to individuals' hydration status. In case of hyperhydration or fluid retention, both lean body mass and REE will be overestimated.[38] Besides, other factors may affect the results of BIA, such as diet, physical activity, use of diuretics, menstrual period, age, ethnic group, body shape or clinical and nutritional status.[37,38]

Korth et al.[39] reported that EE estimation through equations based on the lean body mass may be more accurate than those that the estimation is mainly based on body weight, assuming that the lean body mass is the responsible for 60-70% of the REE variation.

Strain et al.[40] studied severe obese adults and evaluated body composition by BIA and DLW, and EE by BIA and IC. The BIA and DLW methods showed high correlation (r = 0,92) for estimation of total body water and lean body mass, as well as equivalence by the Bland and Altman analysis. The REE values obtained by BIA and IC did not differ significantly, and showed high correlation (r = 0.88). Therefore, those authors suggested the use of bipolar BIA to estimate the body composition and REE of obese individuals.[40] However, for normal weight and overweight individuals, Oliveira et al.[8] found that comparing to IC, tetrapolar BIA significantly underestimated the BEE of healthy women, but the same did not occur to men.

Korth et al.[39] evaluated lean body mass of 104 normal weight adults by different methods, and the EE by IC and equations which consider body composition. Lean body mass estimated by those several methods did not differ significantly, and all methods were highly correlated (r = 0.95-0.99). The variations

observed for REE estimated by equations were better explained by the differences on their mathematical model and data that used in their determination than the method for body composition itself. Those authors conclude that there is no advantage in using a more accurate method for body composition[39] when the objective is to estimate the EE based on the lean body mass. But it is important to use the appropriate equation for a specific population.

The REE estimation by BIA is valid for clinical practice, when the right protocol for this method is respected, mainly because it is a noninvasive and less expensive when compared to IC.

Sensor of heat and movement

The heat and movement sensor *SenseWear Pro 2 Armband* (SWA; BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA) is a practical device recently developed.[41] This device estimates the EE through equations developed by the manufacturer which considers several parameters (heat flow, accelerometer, galvanic skin response, skin temperature, temperature close to the body) and characteristics of each subject (sex, age, height, body weight, right-handed or left-handed and smoker and non-smoker).[42,43]

St-Onge et al.[43] measured the TEE and EE considering physical activity of individuals in free-living conditions, by using *Armband* and compared the results with the DLW technique. The authors observed a slight underestimation in the TEE (117 kcal/day) compared to the DLW, and a good correlation between these methods ($r = 0.81$; $P < 0.01$). On the other hand, the EE considering physical activity estimated by *Armband*, were less accurate, showing a 218 kcal/day underestimation compared to the DLW and both had a correlation of 46% ($P < 0.01$). However, it is well known that EE considering physical activity measured by DLW is obtained from a derived value. So that there is a potential error associated with the addition or subtraction of other components (BEE and DIT). Therefore, it is unclear if the lower accuracy in the determination of the EE considering physical activity is due to a limitation of *Armband* to capture different types of physical activity, or the inaccuracy of DLW for physical activity.[43]

Papazouglou et al.[41] tested the reliability and validity of the *SenseWear Pro 2 Armband,* during rest and exercise compared to the IC in obese people. They found poor accuracy of *Armband* in the measurement of the EE, both at rest and in exercise, mainly in obese with higher EE values. According to those authors, it is necessary to incorporate new algorithms specific for obesity to the software in order to improve its accuracy. Similarly, a low concordance between these two methods to estimate the REE was found by Bertoli et al.[44] in a study carried out in 169 adults of which 48% were obese. The device significantly overestimated the REE compared to IC for both gender. Through the Bland Altman analysis, the authors concluded that these methods are not equivalent. Thus, until this moment, studies showed that the sensor of heat and movement device needs adjustments for estimating more accurately the EE.

Physical Activity Records

Physical activity records estimates EE from a very detailed report of all physical activities (PA) performed daily. Most of the times, it is considered a complementary method, due to its subjectivity.[45]

The PA data are encoded according to its type and intensity and is used to describe a population physical activity pattern and to study its determinants. Moreover, through these records it is possible to investigate the relationships between PA, health and disease. It also can be used to evaluated the contribution of several types of PA to TEE, providing additional categories for the type of activities routinely performed.[46]

Among the lists of codes that exist, there is The Compendium of Physical Activity, published in 1993.[47] The compendium consists of five-digit codes that represent specific activities carried out in several situations with their respective levels of intensity expressed in metabolic equivalent units (METs).[45]

The EE is expressed in $kcal.kg^{-1}$ of body $weight.h^{-1}$; $kcal.min^{-1}$; $kcal.h^{-1}$ or $kcal.24\ h^{-1}$. It is possible to estimate individual EE (kcal) by multiplying body weight (kg) by the duration of the PA (minutes) and by MET value obtained in the compendium.[45]

Generally, it is assumed that the REE of any individual is equal to 1 MET. Therefore, in this case, the EE with physical activities must be expressed in resting METs. The steps for calculating EE is showed below:

1,000 ml O_2 = 5 kcal.
200 ml O_2 = 1 kcal.
1 MET = 3.5 mL O_2/ kg /min (VO_2 at rest).
3.5 mL O_2/kg /min : 200 ml O_2 = 0.0175/kg/min or
Equation: 0.0175 x weight (kg) x METs = kcal/min.

The O_2 consumption varies with age resulting in different values of METs. For example, for teenagers between 16 and 17 years, 1 MET corresponds to 4.0 mL O_2/kg/min. For individuals between 12 and 13 years of age, 1 MET corresponds to 4.58 mL O_2/kg/min and for children below 5 years of age is 7.0 mL O_2/kg/min.[48]

Conway et al.[35] in a study with 24 adult men with Body Mass Index (BMI) of $25,1 \pm 0,5\ kg/m^2$, compared the TEE measured by DLW, with 7-day physical activities records and with a 7-day physical activity recalls. They found a good correlation between the physical activity records and the DLW, while the physical activities recalls had a limited application in estimating daily energy due to its overestimation of 30,6%.[35]

However, the major problem of this method is that different authors use different codes for the same type and intensity of physical activities. Although there are similarities in some publications, the comparison of results among the several studies is limited.[45] Another important limitation is that EE estimated through this method does not consider the individuals' differences that can influence the energy cost of the movement. Therefore, a correction factor would be necessary for individual adjustments considering gender, age, physiological status, body composition, and others, which does not exist yet.[45]

On the other hand, the major advantage of using this method is the wide variety of activities listed that have constant updates because of studies that include this method, which allow the inclusion or correction of specific activities to a particular region or country. When using this method, it is recommended to record physical activity instead of a recall.

Food Intake Questionnaires

The use of food intake questionnaires to estimate TEE has been widely discussed, mainly because people usually under-report their intake.[49,50] Furthermore, the use of these methods would only be valid for individuals with stable weight which means in an energy balance.

A study carried out by Tooze et al.[34] compared the TEE obtained by DLW and by evaluating caloric intake by a food frequency questionnaire and 24-hour recalls. This study involved 484 subjects between 40 and 69 years old. Authors notice that, for men the TEE was underestimated in 11% by 24-hour recalls and 30% by food frequency questionnaire and for women, these underestimated in 17% and 34%, respectively, when compared to the TEE measured by DLW.[34] The use of a 7-day food record to estimate EE was tested in elderly people by Goris et al.[51] by comparing the EE estimated through the food records with the results of DLW and with EE estimated by IC associated with an accelerometer. The results showed that food records underestimated the EE in 18%.

Therefore, the methods of dietary intake may provide an estimate of the calorie intake and indirectly from the TEE when subject is in an energy balance state. However, it should be interpreted with caution, due to the underestimation or overestimation of food intakes reported by individuals, as well as errors inherent to the interviewers. The estimation of EE by a food intake questionnaire must be used in conjunction with other methods of assessing the TEE in order to obtain a more reliable result.

Predictive Equations

Several predictive equations for EE determination can be found in literature.[52] Most of them were developed from groups of healthy individuals by using regression analysis involving weight, height, gender and age as independent variables, and the measurement of EE by IC as dependent variable.[52,53]

The first ones were published in 1919 by Harris and Benedict (table II) and they are based on data from a normal weight population.[54] Therefore, these equations have shown an underestimation of the REE of obese individuals when using the ideal body weight and an overestimation when using the actual body weight.[55,56] On the other hand, when adjusted weight is used it can reduce the risk of overestimation, but it increases the maximum error of underestimation. Carrasco et al.[55] notice that the Harris and Benedict equation using actual body weight has a 64% of agreement with the IC, while using the adjusted weight it dropped to 26%, considering severe and morbid obese women.

Based on a compilation of BEE data of 114 studies, Schofield[57] developed predictive equations (table II), that were considered appropriate for international use. These were later adopted by FAO/WHO/ UNU (1985)[58] after few modifications based on an expanded database. These equations were mainly based on information from Europeans and north Americans.[12,57]

According to the study of Oliveira et al.,[8] which evaluated healthy men and women, a significant underestimation among the predictive equation of FAO/WHO/UNU of 1985 and 2001 compared to IC was observed for both genders. However, in Cuerda-Compés et al. study[59] it was verified an overestimation of 18% of BEE by the use of FAO/1985 equations compared to IC, consequently leading to an overestimation of TEE.

Henry and Rees[60] proposed new equations (table II), based on the evidences that Schofield's equations overestimated BEE of subjects who live in tropics region. Although Henry and Rees equations provide lower values of estimated BEE compared to those obtained from FAO/WHO/UNU (1985), the values estimated by them still seem to overestimate BEE in tropical regions.[12] Cruz et al.[61] evaluated the BEE of female university students of Rio de Janeiro, Brazil and found an overestimation of 7.2% in BEE obtained from Henry & Rees' equation compared to the results of IC. However, the superestimation observed for Henry & Rees' equation was lower than those 12.5% of superestimation for equation from FAO/WHO/UNU compared to IC.

In 1989, Ireton-Jones et al., developed an equation (table II) to estimate the energy requirements of obese patients. Alves et al.,[62] in a study with overweight and obese individuals (using or not mechanic ventilation), found correlation between EE estimated by Ireton-Jones' equation and the EE measured by IC. However, it was observed a wide variability for maximum and minimum values. Therefore, these authors did not recommend the use of these equations for hospitalized obese patients.

Another existing equation is the one developed by Mifflin-st Jeor[63] (table II), which was derived from a

Table II
Predictive equations for basal energy expenditure

Author	Age (years)	Sex	Equation
Harris and Benedict (1919)[54] in kcal/day	15-74	Male	66.4730 + 13.7516(W) + 5.0033(H) – 6.7550(A)
	15-74	Female	655.0955 + 9.5634(W) + 1.8496(H) – 4.6756(A)
Schofield (1985)[57] in MJ/day	10-17	Male	0.074(W) + 2.754
		Female	0.056(W) + 2.898
	18-29	Male	0.063(W) + 2.896
		Female	0.062(W) + 2.036
	30-59	Male	0.048(W) + 3.653
		Female	0.034(W) + 3.538
	> = 60	Male	0.049(W) + 2.459
		Female	0.038(W) + 2.755
FAO/ WHO/ UNU (1985)[58] in MJ/day	10-17	Male	0.0732(W) + 2.72
		Female	0.0510(W) + 3.12
	18-29	Male	0.0640(W) + 2.84
		Female	0.0615(W) + 2.08
	30-60	Male	0.0485(W) + 3.67
		Female	0.0364(W) + 3.47
	> = 60	Male	0.0565(W) + 2.04
		Female	0.0439(W) + 2.49
Henry and Rees (1991)[60] in MJ/day	10-17	Male	0.084(W) + 2.122
		Female	0.047(W) + 2.951
	18-29	Male	0.056(W) + 2.800
		Female	0.048(W) + 2.562
	30-59	Male	0.046(W) + 3.160
		Female	0.048(W) + 2.448
**Ireton-Jones (1989)[68] in kcal/day*			*Spontaneous Breathing*
		Male	629 – (11 x H) + (25 x W) – 609 x O
		Female	629 – (11 x H) + (25 x W) – 609 x O
			Mechanical Ventilation
		Male	606 + (9 x W) – (12 x H) + (400 x MV) + 1,444
		Female	(9 x W) – (12 x H) + (400 x MV) + 1,444
Mifflin-St Jeor (1990)[63] in kcal/day	19-78	Male	10 x W + 6,25 x H – 5 x A + 5
	19-78	Female	10 x W + 6,25 x H – 5 x A – 161
Owen (1986)[66] and Owen (1987)[65]	18-65	Female	795 + 7.18 x W (kcal/day)
	18-65	Male	879 + 10.2 x W (kcal/day)

Adapted from Oliveira et al. (2010)[52]. Abbreviations: W= body weight (kg); H= Height (cm); A= Age (years); O = obesity; O absent = 0; O present = 1; MV = Mechanical Ventilation; MV absent = 0; MV present = 1. * Age group is not available. NOTE: to convert MJ into kcal, multiply the result by 239.

sample of normal weight, overweight, obese and very obese individuals. The study does not specify the ethnicity of the individuals and a limitation is that the representation of elderly people was small.[63]

In a validation study of 27 equations for overweight and obese people from the United States and The Netherlands, it was showed that the Mifflin's equation have the best accuracy in the estimation of REE (79%) for men and women from the United States compared to the values obtained by IC. For the overweight sample from The Netherlands, the FAO/UNU/WHO equation showed the best accuracy in predicting REE (68%) compared to IC.[64] Thus, it seems that the geographic location, the body composition and the ethnicity of individuals are factors that must always be considered while choosing the method for REE estimation.

Owen et al.[65] and Owen et al.[66] developed REE equations based on women and men data (table II). The sample included whites, blacks and Asian men, with BMI ranged from normal weight to obesity. Again, the elderly were not well represented. The female sample included extremely obese, obese, normal weight and malnourished women. Data from athletes and elderly women were excluded. Additionally, there is no information about the ethnicity of these women.

Fett et al.[4] evaluated REE measured by IC compared to that estimated by equations of sedentary women, most of them with overweight. They showed that the Owen equation was inadequate for obese women because this equation underestimated REE in approximately 16%. Similarly, Wilms et al.,[67] evaluated the accuracy of 11 predictive equations for REE in obese women. It was

Table III
Predictive equations for total energy expenditure for adults older than 19 years old according to nutritional status

	Men	*Women*
Normal weight (a)	EER = 662 – 9.53 x A + PA x (15.91 x W + 539.6 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.11 if low active PA = 1.25 if active PA = 1.48 if very active	EER = 354 – 6.91 x A + PA x (9.36 x W + 726 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.12 if low active PA = 1.27 if active PA = 1.45 if very active
Overweight obesity (b)	EER = 1086 – 10.1 x A + PA x (13.7 x W + 416 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.12 if low active PA = 1.29 if active PA = 1.59 if very active	EER = 448 – 7.95 x A + PA x (11.4 x W + 619 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.16 if low active PA = 1.27 if active PA = 1.44 if very active
Normal Weight Overweight Obesity (c)	EER = 864 – 9.72 x A + PA x (14.2 x W + 503 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.12 if low active PA = 1.27 if active PA = 1.54 if very active	EER = 387 – 7.31 x A + PA x (10.9 x W + 660.7 x H) PA = 1.00 if sedentary PA = 1.14 if low active PA = 1.27 if active PA = 1.45 if very active

Source: Oliveira et al. (2010) and IOM (2002)[33]. Abbreviations: EER = *estimated energy requirement*; W= body weight (kg); H = height (m); A = age (years); PA = physical activity; Sedentary if the category physical activity level (PAL) is estimated to be ³1.0 < 1.4; low active if PAL is estimated to be ³1.4 < 1.6; Active if PAL is estimated to be ³1.6 < 1.9; Very active if PAL is estimated to be ³1.9 < 2.5.
if PAL is estimated to be ≥1.0 < 1.4.

observed that the Owen equation showed one of the highest underestimation of REE (-317.6 ± 221.0 kcal/day) compared to values obtained by using IC.

In 2002, new equations for estimated energy requirement (EER) were published by the *Institute of Medicine* (IOM),[3] in which authors developed equations for normal weight individuals (BMI from 18,5 to 25 kg/m²), from 0 to 100 years of age based on EE data measured by the DLW method (table III (a)). Considering that EERs were defined to maintain the health state for a long period they are not applicable to overweight or obese people so that, new equations were developed (table III (b)). Moreover, combined equations for normal weight, overweight or obese individuals were proposed (table III (c)).

According to the results of Oliveira et al.,[8] the EER has a lower overestimation compared to the 1985 and 2001 FAO/WHO/UNU's predictive equations. This results are probably due to the fact that IOM's equations had been based in the DLW method, and also because FAO equations were based on data from mainly North American and European individuals with different pattern of food intake, physical activity level, physical characteristics and climatic conditions from other populations.

Conclusion

After reviewing the components of the energy metabolism, as well as their assessment methods for humans, it is possible to verify the existence of several factors that may affect its determination. Yet, even the most sophisticated methods can not accurately reproduce the number and the complexity of the activities performed by individuals daily.

Methods to estimate the energy expenditure, such as respiratory indirect calorimetry and doubly labeled water have a higher accuracy, but they are more expensive and require trained personnel. Bioelectrical impedance is a practical and noninvasive method that provides good results when the right protocol is followed. The use of predictive equations, a simple, fast and low cost method, can be viable if correctly used. These equations have some limitations, but are also the starting point to determining individual energy requirements. It is important to point out that the average values of the BEE estimated by equations can be overestimated or underestimated in individuals of the same population.

The evaluation of the energy expenditure of critically ill patients hospitalized is still a challenge when the institution does not have the equipment for IC. The suitability of using the circulatory indirect calorimetry method should be discussed case by case. Measuring TEE and the energy used during a physical activity is also a challenging, since heat and movement sensor devices are not yet validated. The use of questionnaires to evaluate the EE, based on the daily activities or on food intake is not reliable, due to over or under-reports.

Therefore, analysis of a sample of people from a particular country or region, when extrapolated for other populations, should be evaluated with caution in order to reduce bias since individuals from the same population may have different energy expenditure due to the complexity of multiple factors that affect it. Thereby, studies for the mayor countries population are necessary, with specific equations focused on the context and needs of the different regions of the country.

References

1. Diener JRC. Calorimetria indireta. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43 (3): 245-53.
2. Labayen I, Lopes-Marqués J, Martinez JA. Métodos de medida del gasto energético. *Nutr Clin* 1997; 6 (16): 203.
3. IOM. Institute of Medicine and Food & Nutrition Board. Dietary Reference Intakes - Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington D.C.: National Academy Press; 2002.
4. Fett CA, Fett WCR, Marchini JS. Gasto energético de repouso medido vs. estimado e relação com a composição corporal de mulheres. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 1050-8.
5. Volp ACP, Monteiro JBR, Priore SE, Franceschini SCC. Métodos e equações de predição para avaliação do metabolismo energético. *Rev Bras Nutr Clin* 2005; 20: 278-86.
6. Guyton A, Hall J. Energética e metabolismo. In: Guyton A, Hall J, Eds. *Tratado de fisiologia médica*. 10 ed: Editora ABP-DEA 2002: 762- 8.
7. Wahrlich V, Anjos LA. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. *Cad Saude Publica* 2001; 17: 801-17.
8. Oliveira FCE, Cruz ACM, Oliveira CG, Cruz ACRF, Nakajima VM, Bressan J. Gasto energético de adultos brasileños saludables: una comparación de métodos. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 554-61.
9. Rocha EEM. A Determinação do gasto energético em pacientes críticos. In: Ferro HC, Azevedo JRA, Loss SH, Eds. Nutrição parenteral e enteral em UTI: Editora Atheneu 2001: 1-23.
10. Rodrigues AE, Marostegan PF, Mancini MC et al. Analise da taxa metabólica de repouso avaliada por calorimetria indireta em mulheres obesas com baixa e alta ingestão calórica. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52 (1): 76-84.
11. Klausen B, Toubro S, Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (4): 895-907.
12. Schneider P, Meyer F. As equações de predição da taxa metabólica basal são apropriadas para adolescentes com sobrepeso e obesidade? *Rev Bras Med Esp* 2005; 11 (30): 193-6.
13. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reprod Nutr Dev* 1996; 36 (4): 391-7.
14. Prat-Larquemin L, Oppert JM, Bellisle F, Guy-Grand B. Sweet taste of aspartame and sucrose: effects on diet-induced thermogenesis. *Appetite* 2000; 34 (3): 245-51.
15. Johnston CS, Day CS, Swan PD. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. *J Am Coll Nutr* 2002; 21 (1): 55-61.
16. Hermsdorff HHM, Monteiro JBR, Mourão DM, Leite MCT. Termogênese induzida pela dieta: uma revisão sobre o papel no balanço energético e no controle de peso. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18 (1): 37-41.
17. Weststrate JA. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis: a methodological reappraisal. *Am J Clin Nutr* 1993; 58 (5): 592-601.
18. Labayen I, Martinez JA. Distribution of macronutrients from the diet and regulation of weight and body composition: role of lipids intake in obesity. *An Sist Sanit Navar* 2002; 25 (Suppl. 1): 79-90.
19. De Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res* 1997; 5 (6): 622-31.
20. Schutz Y. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11 (4): 383-408.
21. Melo CM, Tirapegui J, Ribeiro SML. Gasto energético corporal: conceitos, formas de avaliação e sua relação com a obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52 (3): 452-64.
22. Marson F, Martins MA, Coletto FA, Campos AD, Basile-Filho A. Correlation between oxygen consumption calculated using Fick's method and measured with indirect calorimetry in critically ill patients. *Arq Bras Cardiol* 2003; 82 (1): 77-81, 72-6.
23. Ravussin E, Swinburn BA. Energy metabolism. In: Stunkard AJ, Wadden TA, Eds. Obesity-Theory and Therapy. 2ed: Raven Press, 1993.
24. Merilainen PT. Metabolic monitor. *Int J Clin Monit Comput* 1987; 4 (3): 167-77.
25. Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (3): 461-6.
26. Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc* 2007; 107 (9): 1552-61.
27. Raurich Puigdevall JM, Ibanez Juve J. Energy expenditure at rest: indirect calorimetry vs the Fick principle. *Nutr Hosp* 1998; 13 (6): 303-8.
28. Ogawa AM, Shikora SA, Burke LM, Heetderks-Cox JE, Bergren CT, Muskat PC. The thermodilution technique for measuring resting energy expenditure does not agree with indirect calorimetry for the critically ill patient. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22 (6): 347-51.
29. Scagliusi FB, Lancha-Júnior AH. Estudo do gasto energético por meio da água duplamente marcada: fundamentos, utilização e aplicações. *Rev Nutr* 2005; 18 (4): 541.
30. Salazar G. Medición de agua corporal total mediante dilución isotópica. *1 Simpósio Internacional de Obesidad* 1998: 1-8.
31. Speakman JR. The history and theory of the doubly labeled water technique. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (4): 932S-8S.
32. Bray GA. Energy expenditure using doubly labeled water: the unveiling of objective truth. *Obes Res* 1997; 5 (1): 71-7.
33. Matthews DE, Gilker CD. Impact of 2H and 18O pool size determinations on the calculation of total energy expenditure. *Obes Res* 1995; (3 Suppl. 1): 21-9.
34. Tooze JA, Subar AF, Thompson FE, Troiano R, Schatzkin A, Kipnis V. Psychosocial predictors of energy underreporting in a large doubly labeled water study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 795-804.
35. Conway JM, Seale JL, Jacobs DR, Jr., Irwin ML, Ainsworth BE. Comparison of energy expenditure estimates from doubly labeled water, a physical activity questionnaire, and physical activity records. *Am J Clin Nutr* 2002; 75 (3): 519-25.
36. Paul DR, Novotny JA, Rumpler WV. Effects of the interaction of sex and food intake on the relation between energy expenditure and body composition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (3): 385-9.
37. Barbosa AR, Santarém JM, Jabob-Filho W, Meirelles ES, Marucci MFN. Comparação da gordura corporal de mulheres idosas segundo antropometria, bioimpedância e DEXA. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51 (1): 48-54.
38. Kamimura MA, Draibe SA, Sigulem DM, Cuparri L. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Nutr* 2004; 17 (1): 97-105.
39. Korth O, Bosy-Westphal A, Zschoche P, Gluer CC, Heller M, Muller MJ. Influence of methods used in body composition analysis on the prediction of resting energy expenditure. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (5): 582-9.
40. Strain GW, Wang J, Gagner M, Pomp A, Inabnet WB, Heymsfield SB. Bioimpedance for severe obesity: comparing research methods for total body water and resting energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (8): 1953-6.
41. Papazoglou D, Augello G, Tagliaferri M et al. Evaluation of a multisensor armband in estimating energy expenditure in obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (12): 2217-23.
42. Jakicic JM, Marcus M, Gallagher KI, et al. Evaluation of the SenseWear Pro Armband to assess energy expenditure during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36 (5): 897-904.
43. St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (3): 742-9.
44. Bertoli S, Posata A, Battezzati A, Spadafranca A, Testolin G, Bedogni G. Poor agreement between a portable armband and indirect calorimetry in the assessment of resting energy expenditure. *Clin Nutr* 2008; 27 (2): 307-10.
45. Amorim PR, Gomes TNP. Gasto Enérgico na Atividade Física. Rio de Janeiro: Shape 2003.
46. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (9 Suppl.):.S498-504.

47. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25 (1): 71-80.
48. Corder K, van Sluijs EM, Wright A, Whincup P, Wareham NJ, Ekelund U. Is it possible to assess free-living physical activity and energy expenditure in young people by self-report? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (3): 862-70.
49. Bellisle F. The doubly-labeled water method and food intake surveys: a confrontation. *Rev Nutr* 2001; 14 (2): 125-33.
50. Johnson RK, Soultanakis RP, Matthews DE. Literacy and body fatness are associated with underreporting of energy intake in US low-income women using the multiple-pass 24-hour recall: a doubly labeled water study. *J Am Diet Assoc* 1998; 98 (10): 1136-40.
51. Goris AH, Meijer EP, Kester A, Westerterp KR. Use of a triaxial accelerometer to validate reported food intakes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (3): 549-53.
52. Oliveira FCE, Alves RDM, Volp ACP. Equações preditivas para estimar o gasto energético de adultos. *Nutrição em Pauta* 2010; 3: 22-5.
53. Weijs PJ, Kruizenga HM, van Dijk AE et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in adult outpatients and inpatients. *Clin Nutr* 2008; 27 (1): 150-7.
54. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of the Basal Metabolism in Man. . In: Washington CIo, ed. Publication No 279. Washington, DC: 1919.
55. Carrasco F, Rojas P, Ruz M et al. Concordância entre gasto energético y reposo medido y estimado por fórmulas predictivas en mujeres con obesidad severa y mórbida. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 410-6.
56. Daly JM, Heymsfield SB, Head CA et al. Human energy requirements: overestimation by widely used prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1985; 42 (6): 1170-4.
57. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 1): 5-41.
58. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, 1985, pp. 1-126.
59. Cuerda Compés MC, Ruiz Sancho A, Moreno Rengel C, et al. Estudio del gasto energético en la anorexia nerviosa: concordancia entre calorimetría indirecta y diferentes ecuaciones. *Nutr Hosp* 2005; 20: 371-7.
60. Henry CJ, Rees DG. New predictive equations for the estimation of basal metabolic rate in tropical peoples. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45 (4): 177-85.
61. Cruz CM, Silva AF, Anjos LA. A taxa metabólica basal é superestimada pelas equações preditivas em universitárias do Rio de Janeiro, Brasil. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49 (3): 232-7.
62. Alves VG, da Rocha EE, Gonzalez MC, Da Fonseca RB, Silva MH, Chiesa CA. Assessement of resting energy expenditure of obese patients: comparison of indirect calorimetry with formulae. *Clin Nutr* 2009; 28 (3): 299-304.
63. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990; 51 (2): 241-7.
64. Weijs PJ. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (4): 959-70.
65. Owen OE, Holup JL, D'Alessio DA et al. A reappraisal of the caloric requirements of men. *Am J Clin Nutr* 1987; 46 (6): 875-85.
66. Owen OE, Kavle E, Owen RS et al. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr* 1986; 44 (1): 1-19.
67. Wilms B, Schmid SM, Ernst B, Thurnheer M, Mueller MJ, Schultes B. Poor prediction of resting energy expenditure in obese women by established equations. *Metabolism* 2009.
68. Ireton-Jones CS. Evaluation of energy expenditures in obese patients. *Nutr Clin Pract* 1989; 4 (4): 127-9.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):441-450
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease

P. Pettinelli[1], A. M. Obregón[2] and L. A. Videla[3]

[1]Department of Food Science, Nutrition and Dietetics. Faculty of Pharmacy. University of Concepción. Concepción. Chile. [2]School of Nutrition and Dietetics. Faculty of Health Sciences. University of San Sebastián. Concepción. Chile. [3]Molecular and Clinical Pharmacology Program. Institute of Biomedical Sciences. Faculty of Medicine. University of Chile. Santiago. Chile.

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most important cause of chronic liver disease and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome associated with diabetes mellitus type 2. The prevalence of NAFLD in the general population reaches 15-20%. It is also estimated that nonalcoholic steatohepatitis (NASH) affects 3% of the population. NAFLD refers to a wide spectrum of liver damage, which ranges from simple steatosis or intracellular triglyceride accumulation, to inflammation (NASH), fibrosis and cirrhosis. The mechanisms involved in the accumulation of triglycerides in the liver and subsequent hepatocellular damage are multifactorial and are not completely understood. However, metabolic changes such as insulin resistance (IR) are developed, being a common factor in the retention of fatty acids (FA) within the hepatocytes with oxidation and production of free radicals at the mitochondrial level, which are capable of causing lipid peroxidation, cytokine production, and necrosis. In addition, there are alterations in the hepatic bioavailability of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids, conditions that alter the expression of a series of transcriptional factors involved in lipolytic and lipogenic processes in the liver. A greater knowledge of the etiopathogenic mechanisms of NAFLD is fundamental for the development of future effective therapeutic strategies. The pathophysiological fundamentals of liver steatosis are analyzed in this study.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:441-450)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5119

Key words: *Fatty liver. Obesity. PPAR-alfa. SREBP-1c. n-3 polyunsatured fatty acids.*

MECANISMOS MOLECULARES DE LA ESTEATOSIS EN LA PATOLOGÍA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Resumen

La enfermedad de Hígado graso no alcohólico (HGNA) es la causa más importante de enfermedad hepática crónica y es considerado la manifestación hepática del síndrome metabólico asociado a obesidad y diabetes mellitus tipo 2. La prevalencia de la enfermedad de HGNA en la población general alcanza el 15-20%, estimándose además que la esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA) afecta al 3%. El HGNA se refiere a un amplio espectro de daño hepático, que va desde esteatosis simple o acumulación intracelular de triacilglicéridos (TAGs), a inflamación (EHNA), fibrosis y cirrosis. Los mecanismos implicados en la acumulación de TAGs a nivel hepático y subsecuente daño hepatocelular son de carácter multifactorial y no se conocen completamente. Sin embargo, es reconocido que existen alteraciones metabólicas, siendo la resistencia a la insulina (RI) un factor común que genera retención de ácidos grasos y TAGs dentro de los hepatocitos, con la producción de radicales libres a nivel mitocondrial capaces de inducir lipoperoxidación, producción de citoquinas y necrosis. Además, existen alteraciones en la biodisponibilidad hepática de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga de la serie n-3, condiciones que alterarían la expresión de una serie de factores de transcripción involucrados en el proceso de lipólisis y lipogénesis a nivel hepático. Un mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad de HGNA es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces a futuro. Los fundamentos fisiopatológicos de la esteatosis son analizados a continuación.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:441-450)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5119

Palabras clave: *Hígado graso. Obesidad. PPAR-alfa. SREBP.1c. Ácidos grasos poli-insaturados n-3.*

Correspondence: Paulina Pettinelli.
University of Concepción.
Casilla 237, Concepción, Chile.
E-mail: ppettinelli@udec.cl

Recibido: 21-IV-2010.
1.ª Revisión: 5-XI-2010.
Aceptado: 4-III-2011.

Introduction

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the most important cause of chronic liver disease related to the increase in incidence of obesity and diabetes mellitus type 2 in the population.[1] There are secondary, less common, causes of NAFLD including the use of different medicines, antiretroviral drugs, and nutritional causes such as rapid weight loss or total parenteral nutrition.[2] NAFLD refers to a wide spectrum of liver damage, which ranges from simple steatosis or intracellular triglyceride accumulation to inflammation (non alcoholic steatohepatitis, NASH) fibrosis and cirrhosis.[3] The characteristics of liver biopsies include steatosis, when it is more than 5% of the liver weight, mixed inflammatory cellular infiltration, degeneration and hepatocyte necrosis, nuclear glycogen, Mallory bodies and fibrosis.[4,5] Its clinical implications are mainly derived from its occurrence in the population and its potential to progress to cirrhosis and liver failure, steatosis being comparatively benign with a 0-4% risk of developing cirrhosis in a period of one to two decades, in contrast to the 5-8% of patients with NASH that could develop cirrhosis in a period of approximately 5 years.[4,6]

Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NAFLD, considering that it is the only method that can distinguish between simple steatosis, NASH and the degree of fibrosis.[6,7] However, there are many techniques, such as ultrasound, computed tomography, or magnetic resonance, which can confirm the presence of liver steatosis with a high degree of precision. In addition, alcohol consumption is an important factor, which is restricted to less than 20 and 30 g of alcohol per day in women and man, respectively. Furthermore, it is also necessary to rule out other possible causes such as viral diseases, autoimmune responses, hereditary or metabolic factors, drugs, and toxins.[5,8]

NAFLD is considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome, with a prevalence of 15-20% in the general population, whereas that of NASH affects 3% of the population.[4,9] In patients with diabetes mellitus type 2 the incidence steatosis is close to 50% and it goes up to 76 to 90% in the obese population. NASH is developed in almost 35% of the cases in obese subjects[10] and in all patients who exhibit morbid obesity and diabetes.[5] This means that many patients with NAFLD have multiple components of metabolic syndrome, IR being an important predicting factor of NAFLD and NASH.[11,12]

An important issue in the management strategy for these patients is the use of diets promoting a decrease in body weight and improve control over blood sugar, insulinemia, dyslipidemia, and cardiovascular risk. There are a variety of diets that have been recommended for the prevention and treatment of all of the components of metabolic syndrome,[13] however, their use in the treatment of NAFLD is still unknown.

Pathophysiology of NAFLD

The mechanisms associated with the accumulation of TAGs in the liver and the subsequent hepatocellular damage are multifactorial and not fully understood.[2] The first metabolic abnormality that leads to liver steatosis, involving a lipotoxic reaction with a component of oxidative stress, includes nutritional factors and changes in liver lipid metabolism, which is mainly the result of IR.[1,10,14,15]

Oxidative Stress and Insulin Resistance Associated with Obesity

Experimental studies indicate that the excess of FAs induces high levels of β-oxidation, with the production of reactive oxygen species (ROS) such as superoxide radical [$O_2^{\bullet-}$] and hydrogen peroxide [H_2O_2]) at a mitochondrial respiratory chain level, simultaneously with the induction of necrosis.[16] These results suggest that overeating can cause the excess of FAs in the liver, inducing high rates of β-oxidation and ROS production, which is in accordance with changes in the parameters related to oxidative stress observed in the liver of obese patients with steatosis[17-20] (fig. 1). In fact, relative to the control values, the liver of obese patients presents (i) a decrease in the antioxidant potential (a decreased superoxide dismutase activity and glutathione content), (ii) an increase in pro-oxidant activity (an increased lipid peroxidation, hydroperoxide content, and protein oxidation), and (iii) Kupffer cell activation (enhanced rates of $O_2^{\cdot-}$ production and lipid peroxidation). These parameters are associated with decreased plasma antioxidant capacity and increased levels of serum F_2-isoprotanes, the products of arachidonic acid peroxidation.[1,3]

The imbalance of redox status observed in the liver of obese patients represents a nutritional oxidative stress phenomenon, which is caused by excessive and prolonged consumption of metabolic fuels (carbohydrates and lipids) and/or inadequate supply of dietary antioxidants.[21] In conditions of liver oxidative stress, obese patients exhibit two important alterations associated with this redox imbalance, namely, (i) development of IR,[22] shown by the increase in the HOMA index, which exceeds its normal value by 100%,[1] and (ii) substantial decreased of liver content of long-chain polyunsaturated fatty acids n-3 (LCPUFA n-3)[20] (fig. 1).

Under most conditions, FAs are the main liver fuel, however, in pathologies such as obesity, the large influx of carbohydrates and lipids cause significant changes in the intermediary metabolism of the liver.[23] Under these conditions, hyperinsulinemia and hyperglycemia promote the synthesis of FAs from glucose and inhibit β-oxidation of FA, and the excess of FAs is redirected to the formation of TAGs[2,23] (fig. 2).

IR causes an increase in peripheral lipolysis, leading to enhancement in free fatty acids (FFA) levels in the

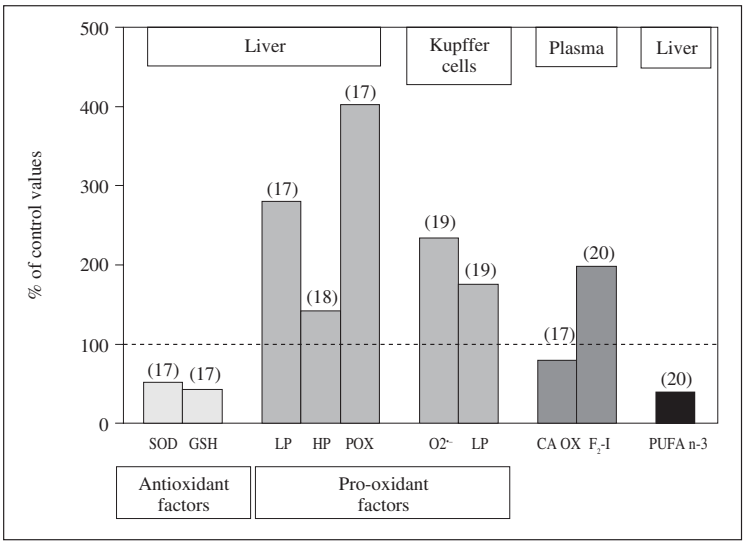


Fig. 1.—Parameters associated with oxidative stress in obese patients with non alcoholic fatty liver disease, expressed as a percentage of the control values. The numbers in parentheses correspond to the specific references cited. Abbreviations: SOD, superoxide dismutase; GSH, reduced glutathione; LP, lipid peroxidation, measured as production of malondialdehyde; HP, hydroperoxide products of the LP; POX, oxidized proteins; $O_2^{\bullet-}$, superoxide radical; CAOX, plasma antioxidant capacity; F_2-I, F_2-isoprostane products of arachidonic acid peroxidation; PUFA n-3, polyunsaturated fatty acid n-3 (eicosapentaenoic acid [EPA] and docosahexaenoic acid [DHA]).

liver, which is potentially toxic for the organ. Although IR causes an alteration in the insulin glucoregulatory pathway, the insulin lipogenic effects are maintained[24], and the hepatocytes protect themselves by transforming, catabolizing, and exporting the excess FFA.[24,25] These changes appear to play a key role in the appearance of fatty liver by IR, promoting the mobilization of peripheral FA towards the liver.[26]

The retention of FA and TAGs within the hepatocytes that depends on IR and hyperinsulinemia leads to the production of free radicals at a mitochondrial level, capable of inducing lypoperoxidation, cytokine pro-

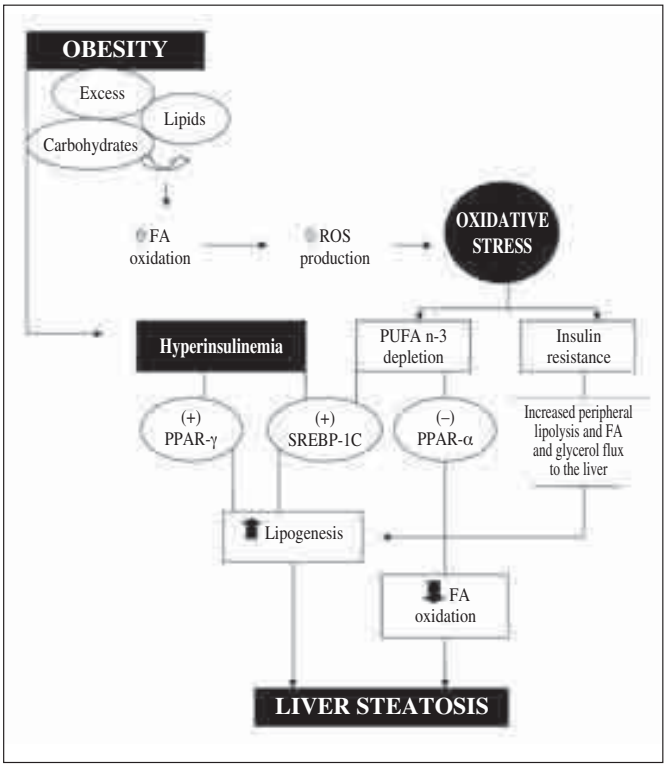


Fig. 2.—Induction of oxidative stress and its relationship with insulin resistance (IR) and steatosis in non alcoholic fatty liver associated with obesity. Abbreviations: FA, fatty acids; ROS, reactive oxygen species; PUFA n-3, polyunsaturated fatty acids n-3; PPAR-α (γ), peroxisome proliferator-activated receptor-alfa (gamma); SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein 1-c.

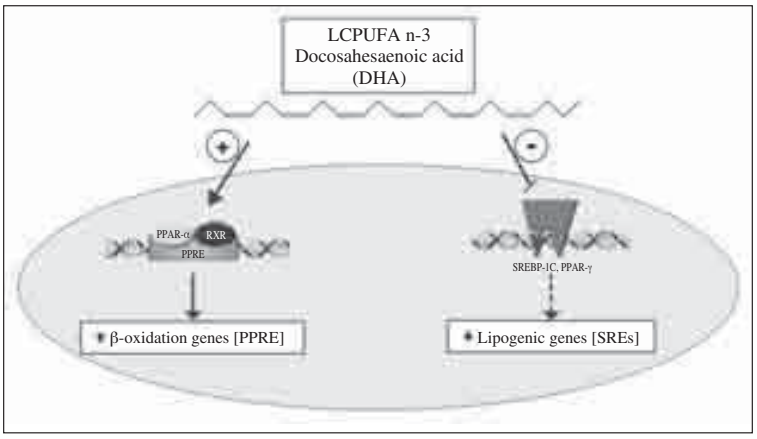


Fig. 3.—Nuclear mechanism of regulation of gene expression by long chain polyunsaturated fatty acids n-3 (LCPUFA-n3). Abbreviations: PPAR-α (γ), peroxisome proliferator-activated receptor -α (g); PPRE, PPAR response element; SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein; SREs, response elements to sterols.

duction and hepatocyte necrosis,[16] which may trigger NAFLD progression to the more severe state of NASH.[1,27]

Therefore, from a temporary point of view, fatty liver develops when *de novo* synthesis exceed the oxidation and re-secretion of TAGs.[15] The sources of FAs that potentially may contribute to fatty liver are (i) peripheral lipids stored in the adipose tissue that reach the liver via plasma FFA, considering that in patients with NAFLD lipolysis in adipose tissue is not totally suppressed,[14] (ii) increased *de novo* lipogenesis (DNL),[28] (iii) alteration in the synthesis or secretion of lipoproteins,[29] and/or; (iv) reduction in FA oxidation.[10,14,15]

The effects of hyperglycaemia and hyperinsulinemia on hepatic glycolysis and lipogenesis are mediated by the activation of different transcription factors such as sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR-γ), which transcriptionally activate the expression of a machinery of genes necessary for lipogenesis.[3,30,31] In addition, high concentrations of glucose in the liver, independently of insulin levels, activate carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP) upregulating the transcription of both pyruvate kinase and lipogenic genes.[10,12,32]

Alterations in the hepatic bioavailability of long-chain polyunsaturated fatty acids n-3 (LCPUFA n-3), as mediators of the control of metabolic distribution of FAs and glucose in the liver

LCPUFA n-3, mainly EPA (C20:5n3, eicosapentaenoic acid) and DHA (C22:6n3, docosahexaenoic acid) exert their effects by regulating the metabolism of the lipids in the liver through modifications in the gene transcription.[30,33] This is carried out by means of (i) inhibition of the expression and processing of SREBP-1c (fig. 3) though a reduced trans-activation of the liver receptor X-α (LXR-α), an agonist of SREBP-1c,[34-36] with the consequent inhibition of the transcription of the lipogenic and glycolitic genes, and (ii) activation of the transcription of genes involved in FA oxidation acting as a ligand of the peroxisome proliferators-activated receptor a (PPAR-α), which directly influences the distribution of the metabolic fuel (fig. 3)[3]. Several studies have shown that the liver of patients with NAFLD shows altered LCPUFA n-3 content, reaching 50% decrease in EPA and DHA levels both in steatosis and steatohepatitis,[37-40] which can cause down-regulation in signal transduction associated with PPAR-α and a decrease in membrane fluidity and in the number of GLUT4 receptors in insulin-dependent tissues, critical factors of IR.[41] Additionally, one of the factors involved with the depletion of these LCPUFA n-3 is a diminution in the activity by delta-5 and delta-6 desaturases, responsible for the biosynthesis of highly unsaturated FAs.[42]

In an animal model, LCPUFA n-3 supplementation was associated with an improvement of liver steatosis and insulin sensitivity, as well as a decrease in the concentration of fasting FFA and TAGs levels.[43] In obese patients with NAFLD, LCPUFA n-3 supplementation for 12 months decreased the degree of steatosis measured by ultrasonography and ECO-Doppler, in comparison with non supplemented patients; however, the LCPUFA n3 levels in liver phospholipids and the presence or absence of IR were not evaluated.[44] Recently, it has been shown that the administration of LCPUFA n3 in obese patients with NAFLD improve IR, as well as reduce the content of hepatic lipids and the serum levels of alanine aminotransferase and TNF-α.[45]

Transcription Factors in NAFLD

The regulation of lipogenesis and hepatic lipoxidation is under the strict control of a network of nuclear

receptors, which regulate the expression of enzymes that participate in the lipid metabolism in a coordinated manner.[15] While in healthy subjects in a postprandial state, DNL increases by 20-30%, in subjects with NAFLD this process is increased in fasting conditions, without an elevation in postprandial states.[28] These observations support the concept of a sustained increase of DNL in the liver of patients with NAFLD.

Regarding hepatic lipogenesis, it has been shown that the transcription factors SREBP-1c, PPAR-γ, and ChREBP play an essential role in the regulation of genes involved with the synthesis of lipids, glycolysis and lipogenesis, respectively.[46-48] In addition, factor XBP-1 has recently been identified as a possible factor involved with the accumulation of TAGs in the liver of animal models.[49] The participation of these factors as mechanisms involved in liver steatosis in obesity will be analyzed in the following sections.

SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein)

The protein SREBP is represented by SREBP-1a, SREBP-1c and SREBP-2, key factors in the control of various genes involved in the homeostatic regulation of cholesterol and lipid metabolism. SREBP-1a, SREBP-1c are encoded in a single gene through the use of alternative transcription start sites, differing in the terminal amino sequence, whereas SREBP-2 is encoded in a different gene.[30,50,51] SREBP-1a is a potent activator of all SREBP-responsive genes that the synthesis of cholesterol, fatty acids, and TAGs. SREBP-2 activates genes involved in cholesterol synthesis, while SREBP-1c increases the transcription of genes involved in FA synthesis (fig. 3)[30].

The distribution pattern of the SREBPs also differs, being SREBP-1c the major (90%) isoform that controls FA synthesis in the liver.[51-53] The SREBPs are synthesized as inactive precursors attached to the membrane of the endoplasmic reticulum (ER), where they are associated to two membrane proteins, SCAP (activating protein anchored to the SREBP) and Insig-1 (Insulin-induced gene 1) or Insig-2 (Insulin-induced gene 2), the latter being selectively associated to SREBP-1c.[54] In order to be activated, they are transported through vesicles (COP II) to the Golgi apparatus where, through proteolytic processing by SP1 and SP2, they are freed in order to fulfill their function at a nuclear level. In this way, they reach the nucleus and join the sterol response elements (SREs) of multiple genes, activating their transcription.[30,34,52,54]

SREBP-1c is regulated in response to a series of nutritional and hormonal stimulus both by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. Multiple lines of research suggest that insulin has a stimulating effect on FA synthesis through an increase in SREBP-1c, even under IR conditions,[34,53] whose underlying mechanisms have been recently reviewed.[51,54]

Activation of the pro-lipogenic factor SREBP-1c in obesity

Over a decade ago, it was shown that the genetically obese, insulin resistant, and hyperinsulinemic mouse (*ob*/*ob*) had elevated hepatic levels of SREBP-1c,[52] together with an increased expression of synthase fatty acid (FAS), acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC-1) and PPAR-γ.[48] In relation to transgenic models, knockout SREBP-1c *ob*/*ob* mice presented a significant reduction in the hepatic expression of lipogenic genes preventing liver steatosis,[55] and in mice with overexpressed SREBP-1c, an increase in the content of TAGs in the liver as well as an increase in the enzyme mRNA levels involved with FA synthesis are observed, without an increase in the enzymes that controls cholesterol synthesis.[30]

Among the genes that are regulated by SREBP-1c constituting the main regulators of DNL are ACC-1 (located in lipogenic tissues such as adipose tissue and liver), ACC-2 (located in non-lipogenic tissues such as heart, muscle, and skeletal, and to a lesser extent in the liver), and FAS. In the liver, the FAS gene can be transcriptionally activated by a stimulating factor and by LXR ligands, as it has LXR response elements, therefore maintaining the FA synthesis.[56]

The malonil-CoA formed by ACC-1 is used by FAS to synthesize palmitic acid (C16:0), and through successive elongation and desaturation steps it is possible to form oleic acid (C18:1).[30,32,57] One study showed that obese patients with NAFLD presented a significant increase of C18:1 (final product of DNL) in hepatic phospholipids when compared to eutrophic subjects without NAFLD,[37] which suggests that under the condition of IR, the DNL is increased**.** The malonil-CoA made by the ACC-2 in lipid consuming tissues allosterically inhibits carnitine-palmitoyl transferase-I (CPT-I).[57]

HIV patients present lipodystrophy, NAFLD, and steatohepatitis related to of the adverse effects of antiretroviral therapy. One study determined that patients with HIV and IR had higher hepatic expression of both transcription factors compared with non-obese NAFLD patients.[58] Studies in humans have shown that there are many differences between obese and non-obese patients with NAFLD concerning the expression of hepatic genes related to lipid metabolism, regeneration, apoptosis, and detoxification.[59] When the expression of LXR-α, ChREBP, SREBP-1c, ACC-1, and FAS is studied in non-obese patients with NAFLD and control subjects, increases in the expression LXR-α, SREBP-1c, ACC-1 and FAS are shown, as well as a decrease in the expression of ChREBP in the group of eutrophic patients with NAFLD in comparison with controls. These findings suggest that SREBP-1c may be the dominating factor involved in the regulation of the lipid metabolism, activating the expression of lipogenic genes.[60]

Recently, it was shown that the liver of obese patients had higher level of expression of the pro-

lipogenic factor SREBP-1c in comparison with control subjects,[39] with concomitant 107% increase in the expression of FAS, results that are concurrent with the increase in the DNL process observed in obesity.[28,61,62] The previously mentioned decrease of the LCPUFA n3 may constitute a mechanism contributing to the increase in the hepatic DNL in obese patients with NAFLD, favoring the proteolytic release of SREBP-1c attached to the ER membrane and its nuclear abundance, and/or altering the composition of membrane phospholipids, which is associated with IR.[39]

Peroxisome proliferator-activated receptor or PPARs

PPARs are proteins of approximately 56 kD that belong to the super family of steroid nuclear receptors. There are three known isoforms of PPAR, namely, α, β, and γ, which are similarly encoded by individual genes.[24] PPARs act by modulating different cellular functions, including adipocyte differentiation, glucose metabolism, FA oxidation, and inhibition of the expression of inflammatory genes.[24,63] They present different tissue distribution patterns. For example, PPAR-α is mainly expressed in those tissues involved with the metabolism of FA such as liver, heart, and brown adipose tissue. PPAR-β function has been less characterized. It may have a role in the metabolism of FA with a ubiquitous expression pattern, with greater comparative levels in skeletal and cardiac muscles, as well as nervous tissue. PPAR-γ has a restricted expression pattern, with a prominent expression in the white and brown adipose tissues, with lower levels in spleen, intestine, liver, and lymph nodes.[35,63-65] Binding of ligands to PPAR induces a conformational change and the receptor dimerizes forming a heterodimer with 9-cis retinoic acid receptor (RXR), which causes its activation. The activated receptor interacts with specific sequences in the DNA or peroxisome proliferator response elements (PPRE), present in the target gene promoter. The initial PPAR activation process involves degradation of a co-repressor complex and recruitment of co-activating complexes, leading to up-regulation of the expression of the target genes.[24,31,65,66]

Several studies have identified a series of ligands for PPARs such as unsaturated fats, oxidized low density lipoproteins (LDL-ox), VLDL, derived metabolites of linoleic acid, and pharmaceuticals such as fibrates and thiazolidinediones (TZD).[65]

Increase of the expression of the pro-lipogenic factor PPAR-γ in obesity

The *Pparg* gene, located in the chromosome 3p25, with a highly conserved structure in rats and humans, produces 2 proteins, namely, PPAR-γ1 and PPAR-γ2 has 30 additional amino acids in its extreme amino-terminal, allowing a greater capability of stimulating transcription.[66] PPAR-γ plays a fundamental part in the control of genes involved in lipogenic pathways of adipocytes, promoting the uptake of FA and the differentiation of the adipocyte, with the consequent increase in the content of TAGs in the adipocytes and reduction in the delivery of FA to the liver.[31,35] It also confers sensitization to insulin through the transcriptional activation of the adiponectin gene in adipocytes, up-regulating its expression. PPAR-γ is the molecular target of TZDs, which increase sensibility to insulin by increasing the plasmatic levels of adiponectin in humans. Because of this action, TZDs are used for their anti-diabetic effects on the liver, skeletal muscle, and adipose tissue.[67,68]

In animal models of obesity, IR, and diabetes mellitus, increased hepatic PPAR-γ mRNA and protein levels have been found as potential mechanisms of steatosis (fig. 2).[69,70] In some infections, such as the hepatitis B and C viruses, multiple observations suggest that liver steatosis is a common histological characteristic in which an increase in the expression and/or activity of PPAR-γ could contribute to the regulation of lipid synthesis, causing the development of liver steatosis.[71-73] Recent findings indicate that hepatic PPAR-γ mRNA levels are significantly increased in obese NAFLD patients with either steatosis or NASH, over lean controls,[74] in agreement with data assessing the PPAR-γ2 isoform.[75]

Similar to SREBP-1c factor, PPAR-γ is regulated by insulin in normal conditions,[76] which probably persists under the condition of IR. Furthermore, a factor that may be related to the expression of PPAR-γ is the presence of polymorphisms in the *Pparg* gene, a condition that causes susceptibility of developing NAFLD through the adiponectin pathway.[77]

PPAR-α

PPAR-α is expressed in high concentrations in liver tissue in rats and humans.[35,65] It plays a crucial role in controlling the oxidation of FA by modulating the expression of genes that encode enzymes involved in mitochondrial, peroxisomal, and microsomal FA oxidation. It also regulates the expression of proteins involved in FA binding and esterification and export of FA in VLDL.[64,78]

There are numerous proteins induced by PPAR-α, among them, Acyl-CoA synthetase (ACS), Acyl-CoA oxidase (AOX), and the CPT system, which have PPREs in their promoting region.[36,79] The CPT system consists of multiple components, namely, (i) CPT-1, an integral transmembrane protein located in the mitochondrial external membrane that catalyzes the transfer of acyl-CoA to carnitine to generate acyl-carnitine, being the limiting enzyme in mitochondrial FA β-oxidation; in addition to having a PPRE region, CPT-1 has

a regulating sequence that responds to LCPUFA;[80] (ii) carnitine-acylcarnitine translocase (CACT), a transporter located in the mitochondrial internal membrane, and (iii) CPT-2, a membrane protein of the mitochondrial internal membrane facing the matrix that reverts the reaction catalyzed by the CPT-1.[35,81] Three tissue specific CPT-1 isoforms have been reported, L-CPT-1 that is mainly expressed in the liver, M-CPT-1 expressed in skeletal muscle and other tissues, and B-CPT-1 located in brain, whereas CPT-2 exists as a unique protein.[5,25,80] Factors such as FAs, insulin, and thyroid hormone regulate L-CPT-1.[80]

Inhibition of the lipoxidative factor PPAR-α in obesity

In hepatocytes, FAs are oxidized to acetyl-CoA by mitochondrial and peroxisomal β-oxidation. Under normal circumstances, peroxisomal β-oxidation is a less important pathway in FA oxidation compared with mitochondrial β-oxidation, however, in conditions of high fat diets and other metabolic alterations, PPAR-α is activated.[25,64] PPAR-α activation causes an increase in FA uptake at a mitochondrial and peroxisomal level.[15] Several animal and cellular models indicate that the activation of PPAR-α prevents the infiltration of TAGs in the liver under conditions of increased inflow. Animal models of hepatic steatosis have shown a lower expression of this lipoxidative factor and enzymes with PPRE.[64,82] knockout animals for PPAR-α present minimal hepatic steatosis under normal conditions, which is drastically enhanced when they are subjected to fasting. In knockout animals for both AOX and PPAR-α, a marked alteration in the FA oxidation is observed after 48-72 hours, higher than that in only PPARα -/- rats, which caused a slight increase in the expression of PPAR-α. These data suggest that PPAR-α plays a critical role in FA oxidation, determining the degree of hepatic steatosis (fig. 2).[83] One of the difficulties with some of the animal models of obesity and IR to study the expression of PPAR-α is the genetic background, considering the involvement of other genetic factors and/or interactions that may contribute to PPAR-α function in the metabolism of FA in these models.[84]

Studies in humans have evaluated the expression of PPAR-α in patients with hepatitis C, a pathology that coexists with steatosis. In these studies, the expression of hepatic mRNA and protein levels of CPT-1 are decreased in patients with untreated hepatitis C in comparison with control patients, suggesting that the hepatitis C virus could alter PPAR-α expression and activation, playing a role in the development of steatosis.[85,86]

Recently, a significant decrease in the levels of PPAR-α mRNA with a reduction in the expression of CPT-1a have been reported in NAFLD obese patients with steatosis and steatohepatitis, associated with depletion of LCPUFA n-3.[39] Considering that PPAR-α is activated by a direct interaction of LCPUFA n-3 to its ligand binding domain,[87] hepatic PPAR-α function could be compromised by a deficient activation due to decreased binding of LCPUFA n-3[39] (fig. 3). Similarly, an inhibition in the expression of hepatic PPAR-α, without significant alterations in the expression of hepatic SREBP-1c has been reported in patients with NAFLD.[88] The discrepancy observed in the hepatic expression of SREBP-1c in these studies could be caused by the fact that the patients did not exhibit the same nutritional status, as those with SREBP-1c up-regulation were morbidly obese,[39] while those with normal SREBP-1c levels were not.[88] A relevant finding recently published by our research group is the significant increase in the hepatic SREBP-1c/PPAR-α ratio in obese patients with NAFLD in comparison with the control group.[39] This implies a metabolic imbalance between the DNL and the oxidation of FAs in favor of the lipogenic process, a central and determining factor of steatosis in the liver of obese patients. In addition, the SREBP-1c/PPAR-α relationship is associated with plasma insulin levels and the HOMA-IR index, pro-lipogenic factors that determine the increase in peripheral lipolysis and the onset of non-esterificated FA flux to the liver.[39]

The inverse correlation established between the hepatic SREBP-1c/PPAR-α ratio and the content of LCPUFA n3 in the control group and obese patients with NAFLD is of particular interest[39], as it supports the fundamental role of LCPUFA n-3 depletion as a mechanism that directs FAs away from oxidation towards triglyceride storage (fig. 3).[89]

Besides the key regulating action of the hepatic metabolism of lipids, the activation of PPAR-α plays an important role in the control of inflammatory processes, an action that is carried out by the interference in the activation of the transcriptional factors nuclear factor-κB (NF-κB) and activating protein 1 (AP-1).[24] Recently, obese patients with steatohepatitis showed (i) inverse and significant correlations between NF-κB or AP-1 with levels of PPAR-α mRNA, and (ii) increases of 7.8 times and 15.1 times in the NF-κB/PPAR-α and AP-1/PPAR-α ratios over control values, respectively.[90] These findings suggest that, in addition to the pro-lipogenic role that hepatic PPAR-α down-regulation implies, it may represent an important factor in the progression of steatosis to the steatohepatitis associated with obesity.

Conclusions

In healthy human beings, saturated FAs are the main metabolic fuel of the liver under most circumstances, whereas the contribution of DNL to the hepatic content of TAGs is rather low (1.6-4.7%).[61,62] However, under the conditions of insulin resistance, as occurs in hyperinsulemic obese patients with NAFLD, fasting DNL is substantially increased, a response that probably involves the induction of enzymes that participate in

the hepatic DNL process.[61,62] Although liver DNL is mainly controlled by SREBP-1c signaling, other factors such as LXR-α and/or activation of ChREBP could also play an important role in the induction of SREBP-1c;[60,91-93] however, additional studies are required to verify this assertion in morbid obesity in humans.

Based on relevant data obtained in humans, rather then in animal models that often present characteristics not observed in man,[94] it is concluded that the expression of the transcriptional factors that control lipid metabolism is markedly altered in the liver of obese NAFLD patients with steatosis. This alteration in the liver signaling pathways is associated with several metabolic alterations that take place within the context involving overnutrition, and the appearance of oxidative stress and IR.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude for the funding given by the National Fund of Scientific and Technological Development (*Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico* - FONDECYT Grants 1060105 and 1090020), CONICYT and UCO 0202 Doctoral Scholarships.

References

1. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 555-558.
2. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diab Med* 2005*;* 22: 1129-1133.
3. Videla LA. 2008. Oxidative stress and insulin resistance as interdependent pathogenic mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity. In: S. Alvarez, P. Evelson (Eds.), Free Radical Pathophysiology. pp. 369-385. Transworld Research Network, Kerala, India.
4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002*;* 346: 1221-1231.
5. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 852-858.
6. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 315-322.
7. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
8. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
9. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48: 792-798.
10. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 311-357.
11. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, Soza A, Fernandez JI, Raddatz A, Guzman S, Arrese M. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obesity Surgery* 2005; 15: 1148-1153.
12. Marra F, Gastaldelli A, Svegliati-Baroni G, Tell G,Tiribelli C. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 2008; 14: 72-81.
13. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285-300.
14. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver Disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-433.
15. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48: 1-26.
16. Aronis A, Madar Z, Tirosh O. Mechanism underlying oxidative stress-mediated lipotoxicity: exposure of J774.2 macrophages to triacylglycerols facilitates mitochondrial reactive oxygen species production and cellular necrosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 1221-1230.
17. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernández V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci* 2004; 106: 261-268.
18. Oliveira CP, Faintuch J, Rascovski A, Furuya CK Jr, Bastos MS; Matsuda M, Della Nina BI, Yahnosi K, Abdala DS, Vezozzo DC, Alves VA, Zilberstein B, Garrido AB Jr, Halpern A, Carrilho FJ, Gama-Rodrigues JJ. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2005; 15: 502-505.
19. Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, dell, Ombra N, Nicoletti F, Malaguarnera M. Chotitriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; 55: 1313-1320.
20. Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, Signorini C, Sgherri C, Comporti M, et al. Effects of weight loss on liver and erythrocyte polyunsaturated fatty acid pattern and oxidative stress status in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Res* 2008; 41: 59-68.
21. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135: 969-972.
22. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944-948.
23. Videla LA. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World J Hepatol* 2009; 1: 73-79.
24. George J, Liddle C. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and potential for nuclear receptors as therapeutic targets. *Mol Pharm* 2008; 5: 49-59.
25. Seo YS, Kim JH, Jo NY, Choi KM, Baik SH, Park JJ, Kim JS, Byun KS, Bak YT, Lee CH, Kim A, Yeon JE. PPAR agonists treatment is effective in a nonalcoholic fatty liver disease animal model by modulating fatty-acid metabolic enzymes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 102-109.
26. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 424-431.
27. Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678.
28. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Bold MD, Parks EJ. Sources of fatt fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-1351.
29. Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology* 2009; 50: 772-780.
30. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125- 1131.

31. Kallwitz ER, McLachlan A, Cotler SJ. Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 22-28.
32. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114:147-152.
33. Clarke S.D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 865-869.
34. Howell G. 3rd, Deng X, Yellaturu C, Park EA, Wilcox HG, Raghow R, Elam MB. N-3 polyunsaturated fatty acids suppress insulin-induced SREBP-1c transcription via reduced trans-activating capacity of LXR alpha. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 1190-1196.
35. Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, Pettersson S. Auwerx, J., Desreumaux, P. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002; 360: 1410-1418.
36. Duplus E, Forest C. Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription?. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 893-901.
37. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, Poniachik J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond.)* 2004; 106: 635-643.
38. Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, Poniachik J, Csendes A, Maluenda F, Díaz JC, Signorini C, Sgherri C, Comporti M, Videla LA. Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 24-31.
39. Pettinelli P, Araya J, del Pozo T, Ayara J, Rodrigo R, Araya AV, Smok G, Csendes A, Gutierrez L, Rojas J, Korn O, Maluenda F, Díz JC, Rencoret G, Braghetto I, Castillo J, Poniachik J, Videla LA. Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-a ratio and steatosis in obese patients: correlations with insulin resistance and n-3 polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochim Biophys Acta Mol Bases Dis* 2009; 1792: 1080-1086.
40. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM, Jaladi P, Kandasamy T, Prayitno N, Sherman M, Guindi M, Ma DWL, Heatcote JE. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J Hepatol* 2008; 48: 300-307.
41. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 2004; 44: 289-299.
42. Araya J, Rodrigo R, Pettinelli P, Araya AV, Poniachik J, Videla LA. Decreased Liver Fatty Acid Delta-6 and Delta-5 Desaturase Activity in Obese Patients. *Obesity* 2010; 18: 1460-1463.
43. Alwayn IP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Javid P, Garza J, Verbesey J, Voss S, Ollero M, Andersson C, Bistrian B, Folkman J, Puder M. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2005; 57: 445-452.
44. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, Svegliati- Baroni G, Sofi F, Milani S, Abbate R, Surrenti C, Casini A. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143-1151.
45. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 194-199.
46. Denechaud PD, Dentin R, Girard J, Postic C. Role of ChREBP in hepatic steatosis and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 68-73.
47. Iizuka K, Horikawa Y. ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocr J* 2008; 55: 617-624.
48. Schadinger SE, Bucher NL, Schreiber BM, Farmer SR. PPARgamma2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatotic hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 1195-1205.
49. Glimcher LH, Lee AH. From sugar to fat: How the transcription factor XBP1 regulates hepatic lipogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173 (Suppl. 1): 2-9.
50. Ahmed MH, Byrne CD. Modulation of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) as potential treatments for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Drug Discov Today* 2007; 12: 740-747.
51. Yellaturu CR, Deng X, Cagen LM, Wilcox HG, Mansbach CM. 2nd., Siddiqi SA, Park EA, Raghow R, Elam MB. Insulin enhances post-translational processing of nascent SREBP-1c by promoting its phosphorylation and association with COPII vesicles. *J Biol Chem* 2009; 284: 7518-7532.
52. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999; 274: 30028-30032.
53. Osborne TF. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000; 275: 32379-32382.
54. Yellaturu CR, Deng X, Park EA, Raghow R, Elam MB. Insulin enhances the biogenesis of nuclear sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c by posttranscriptional down-regulation of Insig-2A and its dissociation from SREBP cleavage-activating protein (SCAP).SREBP-1c complex. *J Biol Chem* 2009; 284: 31726-31734.
55. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, Matsuzaka T, Ide T, Yoshikawa T, Amemiya- Kudo M, Tomita S, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Harada K, Gotoda T, Nagai R, Ishibashi S, Yamada N. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *J Biol Chem* 2002; 31: 19353-19357.
56. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, Watson MA, Collins AR, Laffitte BA, Chen M, Noh G, Goodman J, Hagger GN, Tran J, Tippin TK, Wang X, Lusis AJ, Hsueh WA, Law RE, Collins JL, Willson TM, Tontonoz P. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7604-7609.
57. Cheng D, Chu CH, Chen L, Feder JN, Mintier GA, Wu Y, Cook JW, Harpel MR, Locke GA, An Y, Tamura JK. Expression, purification, and characterization of human and rat acetyl coenzyme A carboxylase (ACC) isozymes. *Protein Expr Purif* 2007; 51: 11-21.
58. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, Kim M, Bastard JP, Wendum D, Paye F, Housset C, Capeau J, Serfaty L. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 387-395.
59. Younossi ZM, Gorreta F, Ong JP, Schlauch K, Del Giacco L, Elariny H, Van Meter A, Younoszai A, Goodman Z, Baranova A, Christensen A, Grant G, Chandhoke V. Hepatic gene expression in patients with obesity-related non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2005; 25: 760-771.
60. Higuchi N, Kato M, Shundo Y, Tajiri H, Tanaka M, Yamashita N, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M, Takayanagi R, Enjoji M. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2008; 38: 1122-1129.
61. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 43-50.
62. Timlin MT, Parks EJ. Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in health men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 35-42.
63. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10: 355-361.
64. Yeon JE, Choi KM, Baik SH, Kim KO, Lim HJ, Park KH, Kim JY, Park JJ, Kim JS, Bak YT, Byun KS, Lee CH. Reduced

expression of peroxisome proliferatoractivated receptor-alpha may have an important role in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 799-804.
65. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid activated nuclear receptors. *Nature* 2008; 454: 470-477.
66. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Liñan M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, Flier JS. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 99: 2416-2422.
67. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580: 2917-2921.
68. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 55-67.
69. Cheung O, Sanyal AJ. Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis* 2008; 28: 351-359.
70. Rahimian R, Masih-Khan E, Lo M, van Breemen C, McManus BM, Dubé GP. Hepatic over-expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma2 in the ob/ob mouse model of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2001; 224: 29-37.
71. Kim KH, Hong SP, Kim K, Park MJ, Kim KJ, Cheong J. HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARgamma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 883-888.
72. Kim KH, Shin HJ, Kim K, Choi HM, Rhee SH, Moon HB, Kim HH, Yang US, Yu DY, Cheong J. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPARgamma. *Gastroenterology* 2007; 132: 1955-1967.
73. Kim K, Kim KH, Ha E, Park JY, Sakamoto N, Cheong J. Hepatitis C virus NS5A protein increases hepatic lipid accumulation via induction of activation and expression of PPARgamma. *FEBS Lett* 2009; 583: 2720-2726.
74. Pettinelli P, Videla LA. Up-Regulation of PPAR-{gamma} mRNA Expression in the Liver of Obese Patients: an Additional Reinforcing Lipogenic Mechanism to SREBP-1c Induction. J Clin Endocrinol Metab. [Epub ahead of print].
75. Westerbacka J, Kolak M, Kiviluoto T, Arkkila P, Sirén J, Hamsten A, Fisher RM, Yki-Järvinen H. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2007; 56: 2759-2765.
76. Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal- Puig AJ, Flier JS. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARgamma): differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20230-20235.
77. Hui Y, Yu-Yuan L, Yu-Qiang N, Wei-Hong S, Yan-Lei D, Xiao-Bo L, Yong-Jian Z. Effect of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma and co-activator-1alpha genetic polymorphisms on plasma adiponectin levels and susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Liver Int* 2008; 28: 385-392.
78. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J. Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 726-741.
79. Mascaró C, Acosta E, Ortiz JA, Marrero PF, Hegardt FG, Haro D. Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 8560-8563.
80. Louet JF, Chatelain F, Decaux JF, Park EA, Kohl C, Pineau T, Girard J, Pegorier JP. Long-chain fatty acids regulate liver carnitine palmitoyltransferase I gene (L-CPT I) expression through a peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)- independent pathway. *Biochem J* 2001; 354: 189-197.
81. Rufer AC, Thoma R, Hennig M. Structural insight into function and regulation of carnitine palmitoyltransferase. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2489-2501.
82. Fan CY, Pan J, Usuda N, Yeldandi AV, Rao MS, Reddy JK. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Implications for peroxisome proliferator-activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem* 1998; 273: 15639-15645.
83. Hashimoto T, Cook WS, Qi C, Yeldandi AV, Reddy JK, Rao MS. Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *J Biol Chem* 2000; 275: 28918-28928.
84. Macdonald GA, Prins JB. Peroxisomal fatty acid metabolism, peroxisomal proliferator-activated receptors and non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1335-1337.
85. Cheng Y, Dharancy S, Malapel M, Desreumaux P. Hepatitis C virus infection down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and carnitine palmitoyl acyl-CoA transferase 1A. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7591-7596.
86. Dharancy S, Lemoine M, Mathurin P, Serfaty L, Dubuquoy L. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in HCV-Related Infection. *PPAR Res* 2009;2009:357204.
87. Murakami K, Ide T, Suzuki M, Mochizuki T, Kadowaki T. Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferatorsactivated receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 609-613.
88. Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, Fujino T, Yada M, Yada R, Harada N, Takayanagi R, Nakamuta M Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2007; 20: 351-358.
89. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131: 1129-1132.
90. Videla LA. Liver NF-κB and AP-1 activation and PPAR-α expression are negatively correlated in obese patients: pro-inflammaroty implications. *Clin Nutr* 2010; 29: 687-688.
91. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 317-340.
92. Sato R. SREBPs: protein interaction and SREBPs. *FEBS J* 2009; 276: 622-627.
93. Ferré P, Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res* 2007; 68: 72-82.
94. Romestaing C, Piquet MA, Bedu E, Rouleau V, Dautresme M, Hourmand-Ollivier I, Filippi C, Duchamp C, Sibille B. Long term highly saturated fat diet does not induce NASH in Wistar rats. *Nutr Metab (Lond)* 2007; 21: 4-4.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):451-457
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weigth loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents

E. García Díaz, T. Martín Folgueras

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.

Abstract

Introduction: **The prevalence of obesity, a serious public health problem, is increasing among teenagers and thus also increases cardiovascular morbidity and mortality in adulthood.**

Objective: **To provide a systematic review of the best evidence about the effect of sibutramine and orlistat in weight loss, quality of life and its adverse effects in adolescents diagnosed with obesity.**

Methods: **We searched electronic databases and bibliographies of selected articles were inspected for any further reference. We included only randomized controlled trials that met a set of predefined criteria. The studies were reviewed by a narrative synthesis.**

Results: **We included 6 randomized controlled trials of sibutramine and 3 of orlistat. The majority reached a moderate to high methodological quality. Sibutramine and orlistat showed a reduction in body mass index (BMI) that was significantly higher compared with the placebo group. We also found a variation of weight with these drugs significantly better than placebo. Only one trial evaluated the quality of life. The incidence of adverse effects was similar for sibutramine and placebo, except for tachycardia. The most common adverse reactions associated with orlistat were gastrointestinal, mild to moderate.**

Conclusions: **Sibutramine and orlistat in combination with a hypocaloric diet and changes in lifestyle in obese adolescents achieve a short-term loss of weight greater than that achieved through the dietary-behavioral therapy alone.**

(*Nutr Hosp*. 2011;26:451-457)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5123

Key words: *Obesity. Adolescent. Sibutamine. Orlistat. Quality of life.*

Correspondence: Eduardo García Díaz.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Canarias.
C/ Las Cruces, 6. Residencial Las Mantecas.
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.
E-mail: eduardogd@terra.es

Recibido: 7-XI-2010.
Aceptado: 4-III-2011.

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

Resumen

Introducción: **La prevalencia de la obesidad, un grave problema de salud pública, está aumentando entre los adolescentes y con ello también se incrementa la morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta.**

Objetivo: **Proporcionar una revisión sistemática de la mejor evidencia posible sobre el efecto de sibutramina y orlistat en la pérdida de peso, calidad de vida y sus efectos adversos en adolescentes diagnosticados de obesidad.**

Método: **Se ha buscado en bases de datos electrónicas, las bibliografías de los artículos seleccionados se han inspeccionado en busca de alguna referencia adicional. Sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que cumplieran una serie de criterios predefinidos. Los estudios se han revisado mediante una síntesis narrativa.**

Resultados: **Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre la sibutramina y 3 sobre el orlistat. En su mayoría alcanzaron una calidad metodológica moderada-alta. Sibutramina y orlistat demostraron una reducción en el índice de masa corporal (IMC) significativamente mayor en comparación con el grupo placebo. También se encontró una variación del peso significativamente mejor con estos fármacos que con placebo. Únicamente un ensayo evaluó la calidad de vida. La incidencia de efectos adversos resultó similar para sibutramina y placebo, salvo la taquicardia. Las reacciones adversas más comunes asociadas con el orlistat fueron las gastrointestinales, de intensidad leve a moderada.**

Conclusiones: **La sibutramina o el orlistat en combinación con una dieta hipocalórica y modificaciones en el estilo de vida propician en adolescentes obesos una pérdida de peso a corto plazo mayor que la que se conseguiría con el tratamiento dietético-conductual solo.**

(*Nutr Hosp*. 2011;26:451-457)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5123

Palabras clave: *Obesidad. Adolescentes. Sibutramina. Orlistat. Calidad de vida.*

Introduction

Obesity has reached epidemic proportions in most industrialized countries, to the point of becoming a public health problem of first order. Its prevalence in population segments such as teenagers, around 23% in southern European countries[1] and increasingly high numbers also in developing countries,[2] is particularly striking, both for the novelty and for the associated risk of developing early type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and atherosclerosis, which ultimately translates into increased rates of cardiovascular morbidity and mortality in adulthood. The probability of adult overweight is multiplied up to 15 times with a history of overweight in adolescence,[3] which can also lead to sleep apnea, depression and social exclusion. Against this background, an effective approach of obesity from the earliest ages is necessary.

The best strategy is prevention, but once patients suffer overweight or obesity, conventional treatment, consisting of a low calorie diet, physical exercise and a change in lifestyle, offers modest results.[4] Drugs such as sibutramine, a centrally acting anorectic, or orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, may play a role in the management of overweight, as it has been demonstrated in adults. To examine this possibility, investigators have conducted several controlled clinical trials in recent years. This paper reviews current evidence regarding the efficacy of sibutramine and orlistat on weight reduction in obese adolescents, and also assesses its safety profile and its impact on quality of life of patients.

There have been several meta-analysis of the pharmacologic treatment of obesity in adults[5-7] and reviews about all non-surgical interventions to treat obesity in children.[8-9] The systematic review presented incorporates the advantage of analyzing specifically the efficacy of these anti-obesity drugs in the adolescent group.

Methods

Search strategy

Studies in English language published in last 10 years have been consulted in electronic databases such as Medline (OVID), Cochrane or Trip Database. The bibliographies of selected articles were inspected for any further reference.

Inclusion criteria

We included only randomized controlled clinical trials about the efficacy in reducing weight of sibutramine versus placebo or orlistat versus placebo, assuming that drug and placebo were combined with dietary treatment during the trial. Participants must be teenagers aged between 12 and 18, diagnosed obesity based on body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters) that was at least 2 units above the percentile 95 for age and sex or, in the absence of this indicator, with a BMI between 30 and 44 kg/m^2. It also required that the studies used the absolute change in initial BMI or, failing that, the percentage change in initial BMI as the primary measure for expressing the results

Selection of included studies, assessment of study quality and data extraction

We studied the title and abstract of all articles with potential interest offered by the databases when we introduced theses key words: “obesity”, “adolescent”, “sibutramine”, “orlistat”. The text of the 9 trials that met the criteria previously mentioned and were finally included, was examined in its entirety, and we extracted from them the data in the tables of the following pages. To avoid attrition bias, the extracted data are related to intention to treat analysis. We used the Jadad criteria for assessing the quality of included trials.

Data Synthesis

The studies were reviewed by means of a narrative synthesis; we dealt with the results of sibutramine and orlistat separately. A meta-analysis has been ruled out because of the heterogeneity found (from works with 24 participants followed for 6 months to multicenter studies with 539 patients evaluated for 12 months).

Results

A total of nine published randomized controlled trials were included in the review: 6 about sibutramine and 3 about orlistat. The details of these trials are shown in table I.

Quantity and quality of research

Of the 6 studies with sibutramine, 2 were multicentric and each drew together 498 patients, while in the remaining studies a smaller number of patients (24, 46, 60, 82) were managed. The usual dose of sibutramine was 10 mg/day; in the pioneering essay of Berkowitz 2003,[10] doses evolved (5 mg/day in week 2, 10 mg/day from week 3 to 6, 15 mg/day from week 7) and, if blood pressure and heart rate increased in 2 consecutive visits, the dose was decreased by 5 mg/day. Berkowitz, in his new work in 2006,[11] increases the dose from 10-15 mg/day if the BMI did not decrease at least 10% after 6 months (this happened in 47’9% of the group). Equally, in the study of Daniels 2007,[12] 47’9% of the group increased the dose by 10-15 mg/day after the 6th

Table I
Included studies

Trial		*Interventions*	*n*	*Months*	*1st or 2nd efficiency measures about the reduction of obesity*
Berkowitz et al. (April 2003)	1	Diet + Sibutramine. 10-15 mg/d	43	12	%* initial BMI (p)
	2	Diet + Placebo	39	1-6	A † initial weight (p)
		Diet + Sibutramine		6-12	A waist circumf ‡ (p)
Berkowitz et al. (July 2006)	1	Diet + Sibutramine. 10 mg/d	368	12	A initial BMI (p) % initial BMI (s) A initial weight (s) % initial weight (s) A waist circumf (s)
	2	Diet + Placebo	130		
Daniels et al. (June 2007)	1	Diet + Sibutramine. 10 mg/d	368	12	A initial BMI (p)
	2	Diet + Placebo	130		
García Morales et al. (July 2006)	1	Sibutramine 10 mg/d	23	6	A initial BMI (p) % initial BMI (p) A initial weight (p) A waist circumf (s) % waist circumf (s)
	2	Placebo	23		
Godoy-Matos et al. (March 2005)	1	Sibutramine 10 mg/d	30	6	A initial BMI (p) % initial BMI (s) A initial weight (p) % initial weight (s) A waist circumf (s)
	2	Placebo	30		A hip circumf (s) A waist/hip (s)
Van Mil et al. (April 2007)	1	Diet + Sibutramine . 10 mg/d Only diet	12	1-3 3-6	A initial BMI (p)
	2	Diet + Placebo Only diet	12	1-3 3-6	A initial weight (s)
Chanoine et al. (June 2005)	1	Orlistat 120 mg 3 times daily	357	12	A initial BMI (p) A initial weight (s) A waist circumf (s) A hip circumf (s)
	2	Placebo	182		
Maahs et al. (January 2006)	1	Orlistat 120 mg 3 times daily	20	6	A initial BMI (p)
	2	Placebo	20		
Ozkan et al. (December 2004)	1	Diet + Orlistat 120 mg 3 times daily	22	12	A initial BMI (p) A initial weight (p)
	2	Diet	20		% initial weight (p)

*% = Porcentaje change in …, †A = Absolute change in…, ‡ Circumf = Circumference

month. Regarding the duration of the trials with sibutramine, some lasted 6 months and others 12 months. In connection with orlistat, sample sizes ranged from 539 patients of multicenter study of Chanoine 2005,[13] to 40 and 42 teenagers in the other two publications included.[14-15] In the 3 cases the dose was 120 mg 3 times daily and ranged between 6 and 12 months.

The trials were funded by pharmaceutical companies manufacturing the drugs under investigation. The majority reached a moderate to high methodological quality according to Jadad endpoints, as can be seen in table II. All studies mentioned randomization, and in most baseline characteristics of the groups were tabulated and homogeneous. Also multicenter studies of Berkowitz 2006, Daniels 2007 and Chanoine 2005 stratified randomization, to minimize any selection bias . These three, like the work of Berkowitz in 2003, detailed correctly the mechanisms of blinding, which limits detection bias and gives them a bonus point in the chosen rating scale. All trials described the loss of follow up; the above, as well as Garcia-Morales 2006[16] and Godoy-Matos 2005,[17] analyzed by intention to treat, thus sheltering from attrition bias. In general, the results were expressed properly.

Table II
Assessment of the quality of included studies (Jadad criteria)

Trial	Do mention if the study is randomized?			Do mention if the study is double-blind?			It describes the loss to follow up?		Final score (Minimum 0, maximum 5)
	Yes (1 point)	No (0 points)	Bonus*	Yes (1 point)	No (0 points)	Bonus*	Yes (1 point)	No (0 points)	
Berkowitz 2003	X		X	X		X	X		5
Berkowitz 2006	X		X	X		X	X		5
Daniels et al.	X		X	X		X	X		5
García Morales	X			X			X		3
Godoy-Matos et al.	X		X	X			X		4
Van Mil et al.	X		X	X			X		4
Chanoine et al.	X		X	X		X	X		5
Maahs et al.	X			X			X		3
Oskan et al.	X				X		X		2

*Bonus = 1 point.

Measure results

The changes in participants in the trials were recorded using multiple measures, which can be grouped into 4 categories: efficiency measures about the reduction of obesity; analytical parameters (lipids, glucose, insulin levels and sensitivity to it); indicators of sexual maturation (Tanner scale), body composition or energy expenditure; values of blood pressure, heart rate and echocardiography. Only measures of effectiveness in the reduction of obesity are discussed in detail here, with a reference of one study that measured changes in quality of life of adolescents. The values of blood pressure and heart rate are discussed in the section about adverse effects of drugs.

Efficiency measures about the reduction of obesity

Trials used mostly the absolute change or percentage change in initial BMI, initial weight or initial waist circumference. Less often investigators also used a comparison between the percentage of patients in each group that achieved a decrease in BMI ≥ 5% or ≥ 10% or ≥ 15%, and a couple of studies considered the absolute change in hip circumference (see Table 1, that shows which of these variables were taken by primary and secondary). Of the 9 included trials, 7 used the absolute change in initial BMI and 7 used the absolute change initial weight; these variables were the more repeated in the studies and are discussed in depth in this review. Validity as a variable of absolute change in weight is limited by the fact that it does not take into account the increase in height normally associated with the growth of an adolescent during the course of clinical trials.

IMC

The absolute changes in the initial BMI are shown in table III.

3 clinical trials with 10-15 mg/day of sibutramine showed a significantly higher reduction in BMI in the treatment group than in the placebo group. In one work (Van Mil 2007[18]), the decrease in BMI with 10 mg/day of sibutramine was not significantly greater than placebo, but this study involved few patients (24 in total) and the drug was administered only for 3 months (the other investigations, however, lasted 6-12 months); moreover it was designed not so much to assess the loss of BMI after taking sibutramine, but to assess its effect on body composition (percent body fat, free mass fat) and energy expenditure (total, basal metabolic rate, metabolic rate during sleep, physical activity level), without forgetting that the strictness of the diet in both groups of this trial could mask the benefit of sibutramine.

2 studies with 120 mg 3 times daily of orlistat showed a statistically significant reduction in BMI for the treatment group compared with the placebo group. In another publication (Maahs 2006) no statistically significant decreases were observed between groups, but intra-groups (orlistat, placebo) after 6 months of study.

Weight

The absolute changes in initial weight are presented in table IV.

The weight reduction was greater with sibutramine than with placebo in 5 trials, of which 3 have obtained statistical significance. In the work of García Morales

Table III
Absolute change in initial BMI (kg/m²)

Trial	*Treatment group*	*Comparator*	*p-valor vs placebo*
Berkowitz et al.*	Sibutramine (n = 368) - 3.1	Placebo (n = 130) - 0.3	p < 0.001
Daniels et al.†	Sibutramine (n = 368) - 2.9 ± 0.15	Placebo (n = 130) - 0.3 ± 0.24	p < 0.001
Godoy-Matos et al.	Sibutramine (n = 30) - 3.6 ± 2.5	Placebo (n = 30) - 0.9 ± 0.9	p < 0.001
Van Mil et al.	Sibutramine 3 months (n = 11) - 1.5 ± 1.1	Placebo 3 months (n = 12) - 1.1 ± 1.6	p > 0.05
Chanoine et al.‡	Orlistat (n = 352) - 0.55	Placebo (n = 181) + 0.31	p = 0.001
Maahs et al.	Orlistat (n = 20) - 1.3 ± 1.6	Placebo (n = 20) - 0.8 ± 3	p = 0.39
Oskan et al.	Orlistat (n = 22) - 4.09 ± 2.9	Diet (n = 20) + 0.11 ± 2.49	p < 0.001

The results are expressed as mean change ± SD, except in those cases:
*Mean change.
†Mean change ± SE.
‡Change least squares mean.

Table IV
Absolute change in initial weight (kg)

Trial	*Treatment group*	*Comparator*	*p-valor vs placebo*
Berkowitz et al.	Sibutramine (n = 43) - 7.8 ± 6.3	Placebo (n = 39) - 3.2 ± 6.1	p = 0.001
Berkowitz et al.*	Sibutramine (n = 281) - 6.5 ± 0.31	Placebo (n = 79) + 1.9 ± 0.56	p < 0.001
García Morales et al.†	Sibutramine (n = 23) - 7.3 (4.6, 9.9)	Placebo (n = 23) - 4.3 (1.7, 6.9)	p > 0.05
Godoy-Matos et al.	Sibutramine (n = 30) - 10.3 ± 6.6	Placebo (n = 30) - 2.4 ± 2.5	p < 0.001
Van Mil et al.	Sibutramine 3 months (n = 11) - 2.81 ± 3.37	Placebo 3 months (n = 12) - 2.05 ± 3.54	p > 0.05
Chanoine et al.‡	Orlistat (n = 352) + 0.53	Placebo (n = 181) + 3.14	p < 0.001
Oskan et al.	Orlistat (n = 22) - 6.27 ± 5.4	Diet (n = 20) + 4.16 ± 6.45	p < 0.001

The results are expressed as mean change ± SD, except in those cases:
*Mean change ± SE.
†Mean change (95% CI)
‡Change least squares mean.

2006, the p-value was > 0'05 between groups (sibutramine, placebo), but < 0'05 in the intra-group (initial weight, final weight) of sibutramine.

2 orlistat studies found a significantly better weight variation after 12 months with the drug than with placebo.

Quality of life

Only one clinical trial, published by García Morales in July 2006, assessed the changes in the quality of life of adolescents that treat their obesity with a drug such as sibutramine. This study used SF-36, which is aimed at people ≥ 14 years and has a route from 0 (worst health) to 100 (best health status). It showed improvement in the quality of life, with no significant difference between the sibutramine group and the placebo group: mean scores on the SF-36 in the sibutramine group increased from 78 (SD = 13'3) at baseline to 84'8 (SD = 7'4) at the end of the study, whereas the respective values in the placebo group were 82'8 (SD = 10'3) and 87'3 (SD = 7 '6).

Adverse effects

Concerns about the increase in blood pressure and heart rate observed in some adults after treatment with sibutramine led to the multicenter study of Daniels 2007, which evaluated carefully the cardiovascular safety of this product in obese adolescents. Trial ended after 12 months, and small averages decreases were objectified for each variable in the sibutramine group and in the placebo group, with no significant differences between groups (systolic blood pressure: -2.1 *vs* -2.1 mmHg; diastolic blood pressure: -0.1 *vs* -1.1 mmHg; heart rate -0.2 *vs* -1.8 bpm). Furthermore, in both groups, these reductions in vital signs were higher among those who managed a decrease in BMI ≥ 5% compared with patients that managed a reduction in their BMI ≤ 5%. The 2 multicenter trials with sibutramine (Berkowitz 2006, Daniels 2007, 996 patients between the two) reported a similar incidence of adverse effects for sibutramine and placebo, only tachycardia differed statistically between the two groups (the 2 papers published 13% for sibutramine compared with 6% for placebo). Other side effects

were dry mouth, constipation, dizziness, insomnia and hypertension, all with a frequency of less than 12%. Overall, adverse events led to dropping out (similar figures for the two trials mentioned above) to 6% of participants in the sibutramine group and 5% in the placebo group (p value = 0.83); tachycardia-induced withdrawals were similar in both groups (2.4% for sibutramine, 1.5% for placebo, no significant difference) and only 1% of subjects taking sibutramine (none among those who were with placebo) were withdrawn from the trials because of hypertension.

The most common adverse effects associated with orlistat were gastrointestinal, mostly mild to moderate and led to a 2% loss among those taking the drug in the multicenter study with 539 adolescents of Chanoine 2005. They consisted, from high to low frequency, in steatorrhea, oily stools, abdominal pain, fecal urgency, nausea, hyper-defecation, flatulence or bowel incontinence. There were 3% serious adverse reactions, but of all of them, the researchers only considered attributable to orlistat one symptomatic cholelithiasis requiring cholecystectomy in a patient who had lost 15'8 kg at the time of the adverse event.

In general, the publications did not report the length of the side effects occurred.

Discussion

The results of this review show that sibutramine or orlistat, when combined with a hypocaloric diet, exercise and changes in lifestyle, achieve in obese adolescents a significantly higher decrease in BMI than when using only diet, exercise and changes in lifestyle. These results are comparable to those reported by McGovern et al in their meta-analysis about the efficacy of nonsurgical interventions for pediatric obesity.[9]

In January 2010 the Spanish Agency for Medicines and Health Products decided to suspend marketing of sibutramine, following SCOUT study results, which showed an increased cardiovascular risk with sibutramine (561/4906, 11,4%) compared with placebo (490/4898, 10%). In our systematic review sibutramine is described as a well tolerated drug, probably because the study population, mostly obese adolescents without concomitant comorbidities, is very different from the SCOUT trial, which studied overweight/obese patients with cardiovascular disease and high cardiovascular risk.

Further studies are needed to confirm long-term safety of orlistat, which is typically associated with mild-moderate gastrointestinal adverse effects. The limited evidence about the impact on quality of life of these drugs (only 1 test of the 9 included in the review examined this parameter) also makes it difficult to reach any conclusions in this regard.

In obese adults it has been shown that moderate weight loss (5-10%) leads to improvement in morbidity and mortality linked to obesity and delays the onset of type 2 diabetes. Yet research supporting these long-term positive effects of reducing weight in obese adolescents are not available, which would multiply the clinical relevance of the pharmacological interventions. It seems reasonable to propose as a hypothesis that metabolic syndrome and atherosclerotic complications could be prevented in this group of patients if we are successful in treating obesity since adolescence.

Clinical trials included in this systematic review reached a moderate to high quality according to Jadad endpoints. However, they suffer some problems that are typical in studies about obesity, such as relatively high dropout rates (> 20% in some cases), loss of incentive to participants who did not lose weight or "contamination" in the results that involved the forced association of the drug with diet and exercise.

We must take into account some aspects in interpreting the results of this review. For example, it is unclear whether sibutramine and orlistat facilitate the maintenance of successful weight loss in obese adolescents once suspended, nor what is the optimal duration of treatment (some trials lasted 6 months, others 12). A further question is to what extent are extrapolated to the population the presented results, because several studies excluded adolescents with diabetes, hypertension or smokers, circumstances that are becoming more frequent in this group. Also, since they are still growing and gaining muscle, bone and skin, an adequate quantification of the effects of anti-obesity therapy would require the use of BMI adjusted for age and sex (the "BMI z score"), but only 3 trials related to this variable.

Among the limitations of this systematic review is the fact of not sending the emails to the authors of the original trials requesting additional data that had not been published and may be of interest.

Conclusion

This review shows that sibutramine or orlistat in combination with a hypocaloric diet and changes in lifestyle in obese adolescents achieve a short-term loss of weight greater than that achieved through the dietary-behavioral therapy alone.

References

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5(Suppl. 1): 4-85.
2. Wang Y, Monteiro CA, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in United States, Brazil, China and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 971-977.
3. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-1355.
4. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of Weight Managent Programs in Children and Adolescents. *Evid rep/technol assess* 2008; 170: 1-308.
5. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335 (7631): 1194-9.

6. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.
7. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004094.
8. Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001872.
9. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (12): 4600-5.
10. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, *et al*. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1805-12.
11. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 81-90.
12. Daniels SR, Long B, Crow S et al. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: Results of a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pediatrics* 2007; 120: 147-57.
13. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83.
14. Maahs D, De Serna DG, Kolotkin RL et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocrine Practice* 2006; 12 (1): 18-28.
15. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *European Journal of Pediatrics* 2004; 163 (12): 738-41.
16. García-Morales LM, Berber A, Ias-Lara CC, *et al*. Use of sibutramine in obese Mexican adolescents: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2006; 28: 770-82.
17. Godoy-Matos A, Carrazo L, Vieira A et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 1460-65.
18. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (4): 1409-14.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):458-464
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Comparison of bioelectrical impedance with skinfold thickness and x-ray absorptiometry to measure body composition in HIV-infected with lipodistrophy

H. Siqueira Vasimon[1], A. A. Jordão[1], F. J. Albuquerque de Paula[1], A. Artioli Machado[1] and J. Pontes Monteiro[2]

[1]Department of Internal Medicine. School of Medicine of Ribeirao Preto. University of São Paulo. [2]Department of Pediatrics. School of Medicine of Ribeirao Preo. University of São Paulo. Brazil.

Abstract

Introduction: **Human immunodeficiency vírus (HIV)-associated lipodystrophy syndrome (LS) includes body composition and metabolic alterations. Lack of validated criteria and tools make difficult to evaluate body composition in this group.**

Objective: **The aim of the study was to compare different methods to evaluate body composition between Brazilians HIV subjects with (HIV+LIPO+) or without LS (HIV+LIPO-) and healthy subjects (Control).**

Methods: **in a cross-sectional analyses, body composition was measured by bioelectrical impedance analysis (BIA), skinfold thickness (SF) and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) in 10 subjects from HIV+LIPO+ group; 22 subjects from HIV+LIPO- group and 12 from Control group.**

Results: **There were no differences in age and body mass index (BMI) between groups. The fat mass (FM) (%) estimated by SF did not correlate with DXA in HIV+LIPO+ group (r = 0,46/ p > 0,05) and had fair agreement in both HIV groups (HIV+LIPO+ =0,35/ HIV+LIPO- = 0,40). BIA had significant correlation in all groups (p < 0,05) and strong agreement, meanly in HIV groups, for FM (HIV+LIPO+ = 0,79/ HIV+LIPO- = 0,85 / Control = 0,60) and for fat free mass (FFM) (HIV+LIPO+ = 0,93 / HIV+LIPO- = 0,92 / Control = 0,73).**

Discussion: **Total fat mass can be measured by BIA with good precision, but not by SF in HIV-infected patients with LS. Segmental BIA, triciptal SF, circumferences of arms, waist and legs maybe alternatives that need more studies.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:458-464)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4794

Key words: *Electric impedance. Body composition. HIV-associated lipodystrophy syndrome. Photon absorptiometry.*

Correspondence: Helena Siqueira Vassimon.
Medical School of Ribeirão Preto.
R. Professor Correa Leite, n336.
Alto da Boa Vista.
CEP 14025-650 Ribeirão Preto (SP) – Brazil.
E-mail: helenavassimon@usp.br

Recibido: 25-II-2010.
1.ª Revisión: 28-IV-2010.
Aceptado: 3-V-2010.

COMPARACIÓN DE IMPENDANCIA BIOELÉCTRICA CON GROSOR DE PLIEGUES CUTÁNEOS Y ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X PARA MENSURAR LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE PERSONAS CON VIH CON LIPODISTROFIA

Resumen

Introducción: **El síndrome de lipodistrofia (SL) asociado al virus de inmunodeficiencia humana (HIV) incluye alteraciones en la composición corporal y metabólica. La falta de herramientas adecuadas y criterios válidos dificultan la evaluación de la composición corporal en este grupo.**

Objetivo: **El objetivo del estudio fue comparar distintos métodos para evaluar la composición corporal entre individuos brasileños con HIV que teniam (HIV+LIPO+) o no LS (HIV+LIPO-) e individuos sanos (control).**

Métodos: **Estudio transversal en el que fue evaluada la composición corporal por análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), pliegues cutáneos (SF) y absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) en un grupo de 10 individuos con HIV+LIPO+, 22 individuos del grupo HIV+ LIPO- y 12 individuos del grupo control.**

Resultados: **No hubo diferencias en la edad e índice de masa corporal (IMC) entre grupos. La masa grasa (MG) (%) estimada por SF no se correlacionó con DXA en pacientes del grupo HIV+LIPO+ (r = 0,46 / p> 0,05) y había leve concordancia en ambos grupos con HIV (HIV+LIPO+ = 0,35/ HIV+LIPO- = 0,40). BIA tuvo una correlación significativa en todos los grupos (p <0,05) y fuerte acuerdo, principalmente en grupos HIV para MG (HIV+LIPO+ = 0,79 / HIV+LIPO- = 0,85 / Control = 0,60) y para la masa libre de grasa (HIV+LIPO+ = 0,93/ HIV+LIPO- = 0,92 / Control = 0,73).**

Discusión: **La masa grasa total puede ser medida por BIA con precisión, pero no por SF en los individuos con HIV y LS. BIA segmentario, SF del tríceps, circunferencia de brazos, cintura y piernas, pueden ser alternativas que necesiten más estudios.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:458-464)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4794

Palabras clave: *Bioimpedancia eléctrica. Composición corporal. VIH. Lipodistrofia. Absorciometría de rayos X de energía dual.*

Abbreviattions

HIV-1: Human immunodeficiency virus 1.
LS: Lipodystrophy syndrome.
BIA: Bioelectrical impedance.
SF: Skinfold thickness.
DXA: Dual-energy x-ray absorptiometry.
BMI: Body mass index.
FM: Fat mass.
FFM: Fat free mass.
HAART: Highly active antiretrovial therapy.
WC: Wais circumference.
MAC: Mid-arm muscle circumference.

Introduction

Aids had killed million of people since its discovery in 1981. The global percentage of people living with HIV-1 have been stabilizing.[1] Brazil doesn't differ from this scenary, with a prevalence of 0,6%, in 2007 and showing stabilization in various states such as São Paulo.[2]

The dramatic improvement on life expectancy was, in great part, due to highly active antiretrovial therapy (HAART), however side effects were soon recognized, including changes in body fat distribution and metabolic disturbances.[3] Together, these abnormalities comprise LS.[4,5]

The body composition of HIV-infected patients had changed along the history, in the past it was common to observe cachectic individuals, preferentially, with lost of lean mass instead of FM and now we verify lost of fat mass with similar more than lean mass.[6] The LS is characterized by combinations of lipoatrophy (subcutaneous fat depletion in the face, arms, legs and buttocks) and/or lipohypertrophy (accumulation of fat in the abdomen, cervical and dorsocervical area, visceral and the breast).[7]

Until this moment, there is a lack of validated diagnostic criteria and tools are unsatisfactory for clinical care and for research in LS. The body fat redistribution is typically identified by physical examination and self report. A variety of techniques have been used to assess body composition such as anthropometry, BIA, DXA, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasonography.[8]

DXA, computed tomography and magnetic resonance imaging are considered accurate methods for estimating body FM in HIV-infected patients but cannot be used routinely, because of expenses and need for experienced technicians.[9] BIA and anthropometry are two inexpensive bedside techniques that are widely used in clinical practice and could be an alternative [10].
The aim of this study was to compare estimates of body FM and FFM by BIA and SF measurements with values obtained from DXA.

Methods

Study population

A cross-sectional study to compare body composition and metabolic abnormalities was conducted in Medical School Hospital at University of São Paulo, Brazil between august 2007 and march 2008. This study was approved by the Ethical Committee and all volunteers gave their written informed consent.

The subjects were divided into three groups: HIV-infected men undergoing HAART with LS (HIV+ LIPO+); HIV-infected men undergoing HAART without LS (HIV+LIPO-) and healthy men (Control).

Patients were included if they were male, had more than 18 years of age, with stable weight (10% of variation in the last 6 months), body mass index between 18.5 kg/m^2 and 30 kg/m^2. Patients were excluded if they were in use of glucocorticoids in the last year and if they had serious alteration in cardiac, lung, liver, kidney or thyroid function.

Control group was recruited from Hospital employees. All HIV-infected patients were recruited from the infection disease ambulatory. They were included if they were receiving HAART for at least 6 months, free of acute AIDS-related events and with a CD4 count more than 200 copies/mm^3.

Criteria for the lipodystrophy syndrome

HIV-infected men were included in the group with lipodystrophy (HIV+LIPO+) if the lost of subcutaneous fat was detected (arms, legs or face) by the same investigator and self reported by the patient. The subjective definition includes only lipoatrophy and the patients could have or not lipohypertrophy together.[11]

Biochemical parameters

CD4 count was done by flow cytometry (Facscalibur®) and viral load determination assay with detection of 50 copies/ml plasma by branched DNA test, using Quantiplex bDNA® of Siemens.

Antropometry

Anthropometric measurements were performed in all patients by the same trained dietitian. BMI was calculated from the height and weight values. Body circumferences and SF at biceps, triceps, subscapular and suprailiac were measured to the nearest 0.2 mm in standing position using a Lang SF caliper® (Cambridge Scientific Industries, Cambridge, MA) according to the standard techniques.[12] Measurements were obtained by the mean of 3 determinations taken on right side of the body.

Waist circumference (WC) was measured by placing a measuring tape horizontally around the part of the trunk located midway between the lower costal margin (bottom of lower rib) and the iliac crest (top of pelvic bone) with the person standing.[13] Mid-arm circumference was assessed at the measured midpoint of upper right arm to the nearest 0.1 cm. Mid-arm muscle circumference (MAC) was determined using the standard equation of Frisancho, data.[14]

Body composition

The logarithm of the sum of the SF thicknesses was obtained, from which the density of the FFM was calculated according to Durnin and Womersley data, adapted for age and sex.[15] Percentage of body FM was then calculated using Siri's equation.[16]

BIA included measurements of resistance and reactance by a 4-terminal impedance analyzer (model BIA-103; RJL-system®, Detroit, MI) using a single-frequency with current at 50 kHz while the subjects were supine with arms and legs extended. Electrodes were attached at standardized positions on the right side of the body. FFM was estimated using the prediction equation developed by Kotler et al. (1996).[17] Body FM was then calculated by subtracting the FFM from the total weight.

$$FFM = 0.50 \begin{bmatrix} HT^{1.48} & x & 1.0 \\ Z^{0.55} & & 1.21 \end{bmatrix} + 0.42\,Wt + 0.49$$

Ht = height, Wt = weight, and Z (impedance) $Z^2 = R^2 + Xc^2$ where R= resistance Xc = reactance

The segmental BIA considered the whole body as three cylinders: arm, trunk and leg. The positions of electrodes are described elsewhere.[18, 19] The results are shown as resistance values and the leg index of the conductive volume, by using the formula leg length^2/ resistance.[19]

Whole-body DXA scans (Hologic QDR 4500A scanner®, Hologic Inc, Waltham, MA) were performed and analyzed by an independent observer. The measurements provided FM and FFM of regional and total body.

Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 15. After testing normality (Komogorov-Smirnov), one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare groups. All continuous variable were expressed as means ± standard deviation (SD) and differences were admitted as statistically significant when p value < 0,05. Tukey test was used for post hoc analysis.

Categorical variables were compared using qui square test and giving frequencies of each variable in each group. Correlations were calculated using Pearson correlation coefficient.

To detect agreement between the methods we considered DXA as reference method (gold standard) and applied St Laurent coefficient test. A value above 0.81 was considered almost perfect and beyond 0.40 as a fair strength of agreement.

Results

Clinical and demographic characteristics

Forty seven patients were enrolled at this study. Of these, three were excluded because of hypothyroidism, weight gain higher than 10% in a short period of time and undernutrition. All patients who all who fulfilled the inclusion criteria, accept to participate of the study.

All the subjects were male and with similar age (p = 0.25). HIV+LIPO+ were represented by 10 patients (46 ± 5 yrs); HIV+LIPO- by 22 patients (43 ± 6 yrs), and control group by 12 subjects (45 ± 5 yrs).

The groups were comparable regarding the CD4 count (HIV+LIPO+ = 551 ± 300 cells/mm^3; HIV+ LIPO- = 454 ± 186 cells/mm^3, NS) and only 5 patients had viral load more than 50 copies/mm^3.

The mean time since the diagnosis of HIV was similar between groups (HIV+LIPO+ = 114 ± 27 months and HIV+LIPO- = 96 ± 64 months; p > 0.05). The duration of HAART was also similar between groups (HIV+LIPO+ = 110 ± 23 months; HIV+LIPO- = 78 ± 52 months; p value > 0.05).

The combination of different antiretroviral classes was similar between HIV-infected groups. The most common therapy prescribed were 2 nucleoside-reverse transcriptase inhibitor (NRTI) + 1 non- nucleoside-reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) (30%), 1 NRTI + 1 NNRTI + 1 protease inhibitor (PI) (30%) and 2 NRTI + 1 PI (20%) in HIV+LIPO+ group. In HIV+LIPO- group, the results were 54%, 14% and 27%, respectively.

Body composition assessment

BMI was similar between groups. There was no significant difference between the 3 groups regarding DXA-values for lean mass (table I). Leg and total body FM values, however, were significantly lower in HIV+LIPO+.

Table II documents anthropometric variables. Arm circumference and triceps SF were lower, indicating fewer subcutaneous fat in HIV+LIPO+ when compared to others groups. It was found an excellent correlation between MAC and lean mass determined by DXA (r = 0.718 p < 0.05). SF values were significantly correlated with DXA only in Control group (r = 0.704) and waist circumference values were significantly correlated in all groups.

Table I
Body composition by DXA of HIV patients with LS (HIV+LIPO+) and without (HIV+LIPO-) and healthy (Control) groups

	HIV+LIPO+	*HIV+LIPO-*	*Control*	*p value*
Total Body				
Fat mass, kg	12 (5)[a]	14 (6)	19 (4)	0.02
Lean mass, kg	54 (7)	54 (7)	56 (6)	0.76
Fat mass, %	17 (5)[a]	20 (6)	24 (4)	0.02
Arms				
Fat mass, kg	0.482 (0.32)	0.682 (0.33)	0.675 (0.17)	0.21
Lean mass, kg	3.430 (0.74)	3.550 (0.65)	3.740 (0.44)	0.51
Fat mass, %	15 (6)	15 (3)	15 (5)	0.22
Legs				
Fat mass, kg	1 (0.6)[a,b]	2 (0.8)[a]	3 (1.2)	< 0.01
Lean mass, kg	9 (1.3)	10 (1.2)	10 (1.5)	0.12
Fat mass, %	11 (5)[a,b]	17 (7)	22 (7)	< 0.01
Trunk				
Fat mass, kg	7 (3)	8 (4)	10 (2)	0.37
Lean mass, kg	28 (3)	27 (4)	27 (2)	0.86
Fat mass, %	21 (6)	22 (7)	26 (3)	0.13

Abbreviattions: HIV+LIPO+ = HIV-infected man with lipodystrophy syndrome; HIV+LIPO- = HIV-infected man without lipodystrophy syndrome; Control = Healthy subjects.
Results are expressed as mean value and standard deviation.
ANOVA test was used. Level of significance $p < 0.05$ (a ≠ control; b ≠ HIV+LIPO-).

Table II
Anthropometric characteristics of HIV patients with LS (HIV+LIPO+) and without (HIV+LIPO-) and healthy (Control) groups

	HIV+LIPO+	*HIV+LIPO-*	*Control*	*p value*
Body weight, kg	69 (11)	73 (12)	78 (9)	0.13
Heigh, cm	171 (6)	172 (5)	172 (6)	0.82
Body mass index, kg/m^2	24 (3)	24 (3)	26 (3)	0.11
Waist circunference, cm	89 (7)	90 (10)	92 (6)	0.71
Arm circunference, cm	29 (4)[a]	30 (3)	32 (2)	0.04
Skinfold thickness (mm):				
Triceps	7 (2)[a]	8 (2)[a]	12 (3)	< 0.01
Bíceps	6 (2)	5 (2)	5 (2)	0.08
Subscapular	19 (6)	16 (6)	20 (5)	0.12
Suprailiac	11 (5)	12 (8)	16 (5)	0.16
Sum of skinfolds, mm	43 (12)	42 (16)	53 (14)	0.06
Mid-arm muscle circumference, cm	26 (4)	28 (3)	28 (1)	0.36

Abbreviattions: HIV+LIPO+ = HIV-infected man with lipodystrophy syndrome; HIV+LIPO- = HIV-infected man without lipodystrophy syndrome; Control = Healthy subjects.
Results are expressed as mean value and standard deviation.
ANOVA test was used. Level of significance $p < 0.05$ (a ≠ control; b ≠ HIV+LIPO-).

Only Control group had significant correlation and good agreement between FM estimated by SF with FM measured by DXA. Although, the agreement were fair strength in both HIV groups (table III). In relation to BIA, the correlation and the agreement analysis were reported in table IV. BIA was correlated positively and significantly with DXA in all groups and with substantial agreement.

No differences were observed by resistance value or the leg index of the conductive volume.

Discussion

We used methods to assess body composition in HIV-infected man with LS and compare to HIV-infected man without LS and to controls. DXA was used as gold standard, and fewer prior studies have specifically examined agreement between methods to access LS in HIV-infected patients.

All groups were homogenous for age and BMI, time of undergoing HAART and type of HAART. DXA

Table III
Percentage of fat mass by SF and its correlation and agreement with DXA in each groups: HIV patients with LS (HIV+LIPO+) and without (HIV+LIPO-) and healthy (Control) groups

	HIV+LIPO+	*HIV+LIPO-*	*Control*
Fat mass, %	22 (4)	20 (4)[a]	25 (4)
Correlation	0,46	0,79**	0,83**
Agreement	0,35 (0,19; 0,60)	0,40 (0,13; 0,78)	0,74 (0,50; 0,89)

Abbreviattions: HIV+LIPO+ = HIV-infected man with lipodystrophy syndrome; HIV+LIPO- = HIV-infected man without lipodystrophy syndrome; Control = Healthy subjects.
The correlation test used was Pearson and * = p < 0,05 ** = p < 0,01.
The agreement test used was St Laurent. Values above 0.81 was considered almost perfect and beyond 0.40 as a fair strength of agreement.

Table IV
Body composition by BIA and its correlation and agreement with DXA in each groups: HIV patients with LS (HIV+LIPO+) and without (HIV+LIPO-) and healthy (Control) groups

	HIV+LIPO+	*HIV+LIPO-*	*Control*
Fat mass, %	18 (4)[a]	19 (4)	22 (2)
Correlation	0,66*	0,74**	0,71**
Agreement	0,65 (0,38; 0,86)	0,69 (0,60; 0,86)	0,58 (0,45; 0,73)
Fat mass, kg	13 (5)	14 (5)	17 (3)
Correlation	0,87 **	0,90**	0,61*
Agreement	0,79 (0,40; 0,96)	0,85 (0,74; 0,93)	0,60 (0,41; 0,87)
Fat free mass, kg	56 (7)	58 (7)	61 (6)
Correlation	0,93 **	0,92 **	0,73 **
Agreement	0,89 (0,79; 0,96)	0,85 (0,73; 0,93)	0,61 (0,32; 0,91)

Abbreviattions: HIV+LIPO+ = HIV-infected man with lipodystrophy syndrome; HIV+LIPO- = HIV-infected man without lipodystrophy syndrome; Control = Healthy subjects.
The correlation test used was Pearson and * = p < 0,05 ** = p < 0,01.
The agreement test used was St Laurent. Values above 0.81 was considered almost perfect and beyond 0.40 as a fair strength of agreement.

results demonstrated statistically reduced leg fat in HIV+LIPO+ when compared to HIV+LIPO- and control groups, confirming the peripheral lipoatrophy. Leg fat was the depot most affected in HIV-infection and was in agreement with others studies.[20-23] Lean mass did not differ between groups which could, at least in part, explain the relative preservation of lean mass in aids patients under antiretroviral drug.[8]

Anthropometric measurements were important to detect loss of regional FM and total lean mass. Arm circumference was significantly lower in HIV+LIPO+ when compared to control group, suggesting that bone, muscle or fat tissue could be altered. It was found an excellent correlation between MAC and LM determined by DXA which suggests an adequate applicability of MAC in clinical practice in aids patients with LS. Also waist circumference was correlated with trunk fat mass from DXA, suggesting being another practical important instrument. Our mean triceps SF values were similar to other study that used triceps SF as definition to lipoatrophy.[24] However, our results were not correlated with arm fat mass determined by DXA.

Our results demonstrated that the estimation of FM by SF were neither correlated nor in agreement with DXA in HIV+LIPO+ group. Durnin and Womersley equation to predict FM was designed from healthy population and may not be useful for disease related groups.[10,25] Batterham, Garcia and Greenop (1999) compared 6 equations to estimate FM by SF in aids patients and none had agreement with DXA.[26]

The mean result from this study was that BIA could accurate predict FFM and FM in HIV-infected man with SL, when using Kotler's equation. This equation was validated in a study involving HIV-infected patients.[17] Forrester, Sheehan and Joffe (2008) also found good correlation between BIA and DXA in HIV-infected men (r = 0.89 for LM, and r = 0.88 for FM, p < 0.05).[27] Aghdassi et al. (2007) also found good agreement between BIA and DXA in a group of 47 HIV-infected male subjects receiving HAART. Their results suggest that BIA (using the prediction equation in the manufactures' software of RJL system, model BIA-103) could be used for routine assessment of total body FM in male subjects with HIV-infection.[9]

Segmental BIA could be an alternative method to detect changes in fat mass. Until now, there were no suitable equations validated to estimate FFM and FM in HIV-infected patients with lipodystrophy. Only one study was found comparing segmental fat mass by BIA

Table V
Legs indices and resistance values in segment of arms, trunk and leg in each groups: HIV patients with LS (HIV+LIPO+) and without (HIV+LIPO-) and healthy (Control) groups

	HIV+LIPO+	*HIV+LIPO-*	*Control*
Leg length²/ resistance at 50 KHz resistance	43 (5)	44 (7)	46 (7)
Arm	225 (45)	215 (30)	207 (25)
Trunk	71 (21)	75 (20)	62 (6)
Leg	206 (20)	206 (34)	184 (24)

Abbreviattions: HIV+LIPO+ = HIV-infected man with lipodystrophy syndrome; HIV+LIPO- = HIV-infected man without lipodystrophy syndrome; Control = Healthy subjects.
Results are expressed as mean value and standard deviation.
ANOVA test was used. Level of significance $p < 0.05$ (a ≠ control; b ≠ HIV+LIPO-).

in HIV- infected individuals with or without lipodystrophy.[10] The study did not have a reference method to compare and observe that the group with lipodystrophy had higher leg resistance index than the group without lipodystrophy, but the discriminative power of BIA between patients with or without lipodystrophy was not improved by the use of leg segmental BIA. New formulas or methods are necessary.

Our main result indicates BIA as clinical effective and practical method to access total body composition in HIV-infected man with lipodystrophy syndrome. More studies are needed to establish more non-invasive clinical methods to access fat mass in these subjects, including segmental BIA and anthropometry.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Infection Disease Ambulatory from Medical School Hospital at University of São Paulo, Brazil. Finally, we would like to thankfully acknowledge Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for partially supporting the research.

References

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. [serie en Internet]. 2007 [citado 2009 January 13] Disponible en: http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp
2. Boletim Epidemiológico. [serie en Internet]. 2007 [citado 2009 January 13]; disponible en: http://www.crt.saude.sp.gov.br/content/dreruslith.mmp
3. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49 (Suppl. 2): S79-85.
4. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (1): 10-14.
5. Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006; 100 (2): 609-614.
6. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, et al. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation* 2008; 118 (2): e20-28.
7. Batterham MB, Garsia R. Nutritional management of HIV/ AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: a review. *Australian Journal of Nutrition and Dietetics* 2001; 58 (4): 211-223.
8. Bedimo RJ. Body-fat abnormalities in patients with HIV: progress and challenges. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2008; 7 (6): 292-305.
9. Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-energy x-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31 (2): 135-141.
10. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. *Clin Nutr* 2001; 20 (3): 243-249.
11. Sutinen J, Yki-Jarvinen H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 (3): E687-692.
12. Harrison GG BE, Lindsay Carter JE, Johnston FE, Lohman TG, Pollock ML, Roche AF, Wilmore J. Skinfold thicknesses and measurement technique. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell RI(eds) Anthropometric standardisation reference manual. *Human Kinetics Champaign, IL*. 1988: 55-70.
13. Organization WH. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995.
14. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34 (11): 2540-2545.
15. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32 (1): 77-97.
16. Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys* 1956; 4: 239-280.
17. Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN, Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (3 Suppl.): 489S-497S.
18. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48 (1): 16-23.
19. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50 (2): 221-226.
20. Joy T, Keogh HM, Hadigan C et al. Relation of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (2): 174-184.
21. Kosmiski LA, Bessesen DH, Stotz SA, Koeppe JR, Horton TJ. Short-term energy restriction reduces resting energy expenditure in patients with HIV lipodystrophy and hypermetabolism. *Metabolism* 2007; 56 (2): 289-295.

22. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *Aids* 2001; 15 (15): 1993-2000.
23. Luzi L, Perseghin G, Tambussi G et al. Intramyocellular lipid accumulation and reduced whole body lipid oxidation in HIV lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284 (2): E274-280.
24. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (12): 1837-1845.
25. Schwenk A. Methods of assessing body shape and composition in HIV-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15 (1): 9-16.
26. Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Measurement of body composition in people with HIV/AIDS: a comparison of bioelectrical impedance and skinfold anthropometry with dual-energy x-ray absorptiometry. *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (9): 1109-1111.
27. Forrester JE, Sheehan HM, Joffe TH. A validation study of body composition by bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative Hispanic men and women. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (3): 534-538.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):465-471
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old

C. R. M. Silveira[1], M. G. Beghetto[2], P. R. A. Carvalho[3] and E. D. Mello[3]

[1]Nutritionist at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Member of the Nutritional Support Team. Master's Degree in Medical Sciences: Pediatrics. [2]Professor at the Nursing School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doctor's Degree in Epidemiology. [3]Professor at the Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doctor's Degree in Medicine: Pediatrics. Brazil.

Abstract

Aims: **This study evaluated the agreement of growth charts proposed by the National Center for Health Statistics (NCHS/1977), Centers for Disease Control and Prevention (CDC/2000) and World Health Organization (WHO/2006).**

Methods: **Were assessed children between 0 and 5 years old, hospitalized in the pediatric wards of a Brazilian school hospital. Z-score indexes: stature/age (S/A), weight/age (W/A) and weight/stature (W/S) was evaluated, in each of the three references (NCHS, CDC and WHO). ANOVA and test Bland & Altman and Lin plots were used in the comparison of the 3 charts. The agreement of the nutritional state categories was also evaluated, through kappa coefficient. The study was approved by the Institution's Research Ethics Committee.**

Results: **The study analyzed 337 children, whose median age was 0.52 (IQR: 0.21-1.65) years, 65.3% of them were below 1 year old, 60.2% were male and 50% hospitalized due to acute respiratory disease. Lower Z-scores of W/A and S/A were obtained with the WHO charts and lower W/S with the CDC chart. High correlation and agreement were observed among the criteria, but more patients were classified as presenting shortness through the WHO criteria. CDC and WHO criteria were more rigorous than the NCHS criteria for the diagnosis of underweight (W/A) and malnutrition (W/S).**

Conclusion: **Despite the strong agreement of the 3 charts, the adoption of the WHO charts seems to be more helpful for the children's nutritional screening for admission, as it enables to detect a higher number of malnourished children or at nutritional risk, who will benefit from an early intervention.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:465-471)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4577

Key words: *Children's growth. Growth charts. Hospitalized child. Malnutrition. Hospital.*

Correspondence: Carla Rosane de Moraes Silveira.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Ramiro Barcelos 2350, sala 635.
CP: 90035903 Rio Grande do Sul. Brasil.
E-mail: csilveira@hcpa.ufrgs.br

Recibido: 22-X-2009.
Aceptado: 15-III-2010.

COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO DEL NCHS, CDC Y LA OMS EN LA VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LOS NIÑOS HASTA CINCO AÑOS HOSPITALIZADOS

Resumen

Objetivo: **Este estudio comparó las curvas de crecimiento para la clasificación de la puntuación Z de talla/edad (T/E), peso/edad (P/E) y peso/talla (P/T) propuesto por el Centro Nacional para Estadísticas Sanitarias (NCHS, 1977), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC/2000) y la Organización Mundial de la Salud (OMS/2006).**

Métodos: **Niños entre 0 y 5 años de edad hospitalizados en las salas de pediatría de un hospital terciario en Brazil fueron valorados. Se utilizaron ANOVA, Bland & Altman y gráfico de Lin en la comparación de las 3 curvas de crecimiento. Las categorías del estado nutricional se evaluaron por coeficiente kappa. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.**

Resultados: **El estudio analizó 337 niños, cuya edad fue 0,52 (IQ: 0,21-1,65) años, 65,3% de ellos eran menores de 1 año de edad, 60,2% eran varones y 50% con enfermedades respiratorias agudas. Se obtuvieron puntuaciones Z más bajas de P/E y T/E con la curva de la OMS y más bajo P/T con la tabla del CDC. Fue observada fuerte concordancia entre los 3 criterios, pero más pacientes se clasificaron como "baja estatura" por los criterios de la OMS. Los criterios del CDC y OMS eran más rigurosos que las del NCHS para el diagnóstico de la insuficiencia ponderal (P/E) y la malnutrición (P/T).**

Conclusión: **A pesar de la fuerte concordancia de las 3 curvas, la adopción de los criterios de la OMS parece ser más útil para el diagnóstico nutricional de los niños al ingreso hospitalario. Con esto se hace posible detectar un mayor número de desnutridos o en riesgo nutricional que se beneficiarán de la intervención temprana.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:465-471)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4577

Palabras clave: *Crecimiento de los niños. Curvas de crecimiento. Niños hospitalizados. Desnutrición. Hospital.*

Abbreviattions

WHO: World Health Organization.
NCHS: National Center for Health Statistics.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
S/A: stature/age.
W/A: weight/age (W/A).
W/S: weight/stature (W/S).
SD: standard deviation.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
IQR: Interquartile range.
MGRS: Multicentre Growth Reference Study.

Introduction

The systematic assessment of nutritional state is an important procedure for the global health, recommended by the World Health Organization (WHO), the Brazilian Department of Health and the Brazilian Society of Pediatrics.[1] This assessment can explain present and past occurrences and indicate probabilities of future risks to the child's health. For this purpose, growth charts are adopted, which relate values of weight, stature and age adjusted by gender, and where the percentiles or Z-score expected for the age are used in comparisons.

Today, three growth charts are available for the health professionals to monitor the nutritional state of children from 0 to 5 years of age: a) National Center for Health Statistics (NCHS/1977),[2] b) Centers for Disease Control and Prevention (CDC/2000)[3] and c) WHO/2006.[4] For the development and validation of each of these instruments, studies were conducted in several populations, which could explain the differences found when assessing the same child through the three charts.

In the NCHS/1977 charts, all age groups and social classes were included in the group between 2 and 18 years old, but only white individuals of middle class were included in the age group between 0 and 36 months old. For the elaboration of the CDC/2000 charts, American individuals of ethnic diversity, between 0 to 20 years old, were included, upper and lower stature limits were extended, improvements in the statistical tests were made and new percentiles were presented to the 16 charts available. The instruments proposed in 2006 by the WHO, for children from 0 to 5 years old from different ethnic groups (data collected in several countries), were based on what is considered as "ideal" growth of these individuals, without economic, environmental, nutritional or genetic limitations to their development.

The children's nutritional state classification, regardless of the instrument employed, considers the percentile or Z-score to each evaluated index: stature/age (S/A), weight/age (W/A) and weight/stature (W/S).

Although developed and validated in the context of individuals not submitted to chronic and/or acute disorders, these instruments are widely used in nutritional assessment routines of hospitalized children, where the cutoff points of Z-score for risk and malnutrition could be others, given the presence of new variables.

The purpose of this study was to compare the agreement of NCHS, CDC and WHO growth charts regarding the nutritional state classification of children between 0 and 5 years old hospitalized in a general hospital of high complexity in southern Brazil.

Patients and methods

This study is part of a more comprehensive study that assessed the alterations in the nutritional state of 426 hospitalized children[5] and was approved by the Research Ethics Committee of our Institution regarding its ethical and methodological aspects. So, this study evaluated 337 patients between 0 and 5 years of age, hospitalized between March and October 2004 in the pediatrics wards. Each patient was included only once, no matter a new hospitalization occurred in other occasions during the study period. Not included children from oncology and intensive care units, children with Down Syndrome, without clinical conditions for weight and/or stature measurement, such as those wearing cast immobilization, with muscular spasticity, bone deformity and those without a formal consent. The study was preceded by training to the research assistants on the invitation, study participation and consent obtention, proper technique of weight and stature measurements and study form filling.

This is an observational study. During the study period, no alterations were made to the routine services provided by the teams. The same study protocol was adopted for all patients; they were all evaluated in the first 48 hours of hospitalization. The patients were submitted to weight and stature measurements, always performed by two researchers, regardless of recent registrations of these data in the child's clinical records.

The body weight was measured using previously calibrated digital scales from the hospitalization division. Children up to two years old or up to 15 kg were weighted completely undressed; they were placed laying or sitting in the middle of the scale, without any external support. Taller children were weighted in light clothes or sitting in the middle of the scale, without any external support. For length measurement, children up to 2 years old were placed laying on a flat place, and a ruler with a fixed support at one end for the head positioning and a retractable support at the other end for feet positioning (procedure performed by two investigators to ensure stretched body and correct positioning). The stature was measured with an anthropometer, where the child was placed barefoot, with ankles together in contact with the vertical rod of the anthropometer, head in erect position, and the horizontal cursor of the anthropometer retracted to the highest point of the child's head.

Z-score values for indexes S/A, W/A and W/S were obtained for each child, in each of the three references

(NCHS/1997, CDC/2000 and WHO/2006). For the calculations, the following applications were used EPI INFO version 3.4.3 (NCHS/1997 and CDC/2000) and ANTHRO/2006 (OMS/2006). The nutritional state was classified as: (a) malnutrition due to underweight when Z-score ≤ -2 SD for indexes W/A and W/S, (b) shortness when Z-score ≤ -2 SD for S/A, (c) risk for underweight when Z-score between -1.99 SD and -1.28 SD for W/S and W/A, (d) normal when Z-score between -1.27 SD and +1.27 SD for W/S and W/A, and >-1.99 SD for S/A, (e) risk for overweight when Z-score between +1.28 SD and +1.99 SD for W/S or W/A and (f) overweight and obesity when Z-score ≥+2.00 SD for W/S and W/A.[6-8] For premature patients below 2 years old, the chronological age was corrected with the gestational age.[9]

The comparison of the three charts of NCHS, CDC and WHO for each of the indexes (W/A, S/A and W/S) was made using ANOVA test for repeated measurements, with the Bonferroni correction. The agreement of charts was assessed by Bland & Altman[10] and Lin[11] plots for continuous variables. For the comparison of categorical variables, McNemar's test was made and *kappa* coefficient was calculated. The analyses were performed in the application Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0, and the P-values < 0.05 (2-tailed) were considered statistically significant.

Results

The study assessed 337 children, whose age median was 0.52 (IQR: 0.21-1.65) years, 65.3% of them were below 1 year old, 60.2% were male and 50% hospitalized due to acute respiratory disease. Differences were identified when comparing the mean values of Z-score from the NCHS, CDC and WHO charts for indexes: W/A ($p < 0.001$), S/A ($p < 0.001$) and W/S ($p = 0.004$). Lower mean values of W/A and S/A were obtained when adopting the WHO charts, while a lower mean value of W/S was observed when adopting the CDC chart (Fig. 1). That was confirmed with the assessment of patients sorted into categories according to their nutritional state, through the different indexes.

Despite the high agreement among the three criteria, when using the WHO chart, more patients were classified as presenting shortness than when adopting the criteria of NCHS ($p < 0.001$) and CDC ($p < 0.001$) (Table I). In the W/A comparison, the criteria of CDC ($p < 0.001$) and WHO ($P = 0.018$) were more rigorous in the classification of underweight and risk for underweight than the criteria of NCHS (Table II). For W/S, the criteria of CDC ($p < 0.001$) and WHO ($p < 0.001$) were also more stringent than those of NCHS, with CDC still more than WHO ($p = 0.003$) (Table II).

Figure 2 shows the differences resulting from the comparison of the diagnostic criteria (NCHS, CDC and WHO) for the indexes: W/A (Fig. 2a-2c); S/A (Fig. 2d-2f) and W/S (Fig. 2g-2i), indicating that, despite the strong agreement among these criteria, WHO and CDC tend to be more rigorous than NCHS. Likewise, Figure 3 shows the strong correlation of the criteria, emphasizing again that WHO and CDC classify the patients for worse nutritional state.

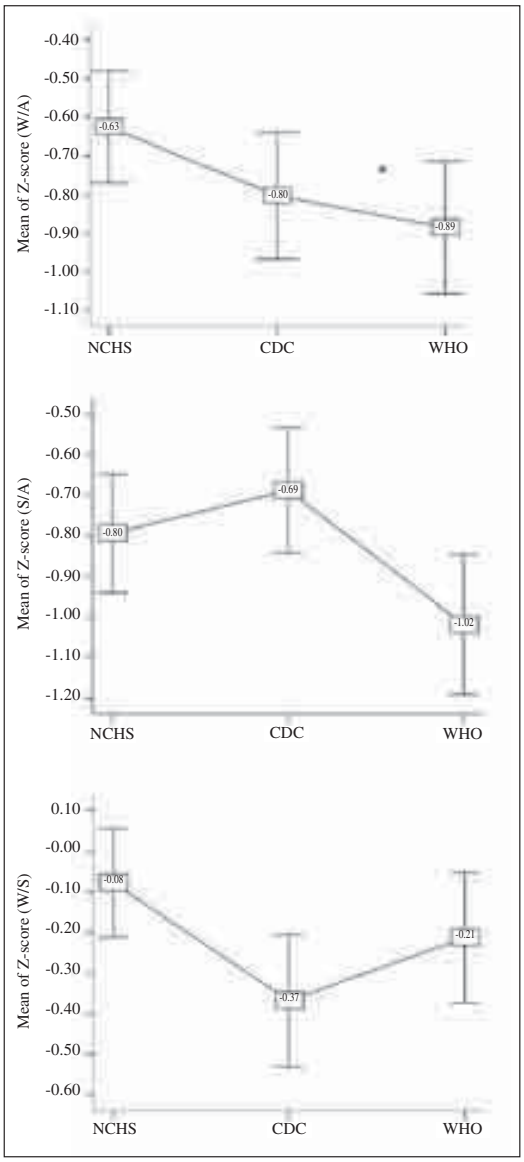


*Fig. 1.—ANOVA for repeated measurements, comparing the mean values of the different charts. Bonferroni correction p < 0.001 for all comparisons, except for W/A between CDC and WHO (*p = 0.014).*

Discussion

According to NCHS/1977, CDC/2000 and WHO/2006 criteria, an agreement was observed when com-

Table I
Agreement of classification criteria NCHS/1977, CDC/2000 and WHO/2006 for S/A in children of ≤ 5 years of age, considering shortness of patients presenting Z-score ≤ 2.0 SD. Data presented in absolunte numbers (n = 337)

	shortness	*not shortness*	*p*	*kappa*
		CDC		
NCHS				
shortness	45	8	0.388	0.861*
not shortness	4	280		
		WHO		
NCHS				
shortness	53	0	< 0.001	0.781*
not shortness	23	261		
		WHO		
CDC				
shortness	49	0	< 0.001	0.738*
not shortness	27	261		

*P < 0.001;NCHS: National Center Health Statistics; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; WHO: World Health Organization.

Table II
Agreement of classification criteria NCHS/1977, CDC/2000 and WHO/2006 for W/A and W/S in children of ≤ 5 years of age. Data presented in absolunte numbers (n = 337)

		W/A							*W/S*						
		CDC													
		UW	*UW risk*	*Normal*	*OW risk*	*OW/ obese*	*p*	*Kappa*	*UW*	*UW risk*	*Normal*	*OW risk*	*OW/ obese*	*p*	*Kappa*
	UW	**48**	0	0	0	0			**18**	0	1	0	0		
	UW risk	13	**43**	3	0	0			15	**12**	1	0	0		
NCHS	normal	0	17	**185**	3	0	< 0.001	0.797*	5	29	**205**	4	0	< 0.001	0.627*
	OW risk	0	0	1	**13**	1			0	0	3	**20**	0		
	OW/obese	0	0	0	3	**7**			0	0	0	2	**13**		
		WHO													
	UW	**46**	6	0	0	0			**16**	3	0	0	0		
	UW risk	20	**24**	15	0	0			12	**11**	5	0	0		
NCHS	normal	4	24	**173**	4	0	0.018	0.606*	7	25	**202**	9	0	< 0.001	0.620*
	OW risk	0	0	4	**10**	1			0	0	1	**21**	1		
	OW/obese	0	0	0	1	**9**			0	0	0	0	**15**		
		WHO													
	UW	**50**	11	0	0	0			**29**	9	0	0	0		
	UW risk	15	**28**	17	0	0			3	**27**	11	0	0		
CDC	normal	1	15	**168**	5	0	0.740	0.627	3	5	**200**	7	0	0.003	0.784*
	OW risk	0	0	7	**8**	4			0	0	0	**24**	3		
	OW/obese	0	0	0	2	**6**			0	0	0	0	**16**		

W/A: weight-for-age index; W/S: weight-for-stature index; CDC:Centers for Disease Control and Prevention;UW: underweight ; UW underweight risk; OW risk: overweight risk; OW: overweight; NCHS: National Center Health Statistics; WHO: World Health Organization;*: P < 0001.

paring indexes S/A, W/A and W/S, in the classification of hospitalized patients between 0 and 5 years old. Yet, small differences were observed in the mean values of Z-score. Lower values of Z-score, for S/A and W/A, were obtained with the WHO charts, classifying more patients in the categories of shortness and underweight, suggesting that it is a more useful criterion to screen malnutrition and nutritional risk for hospital admission.

The literature has few references comparing the performance of charts in hospitalized children, especially in Brazilian hospitals. However, studies with different populations of non-hospitalized children obtained sim-

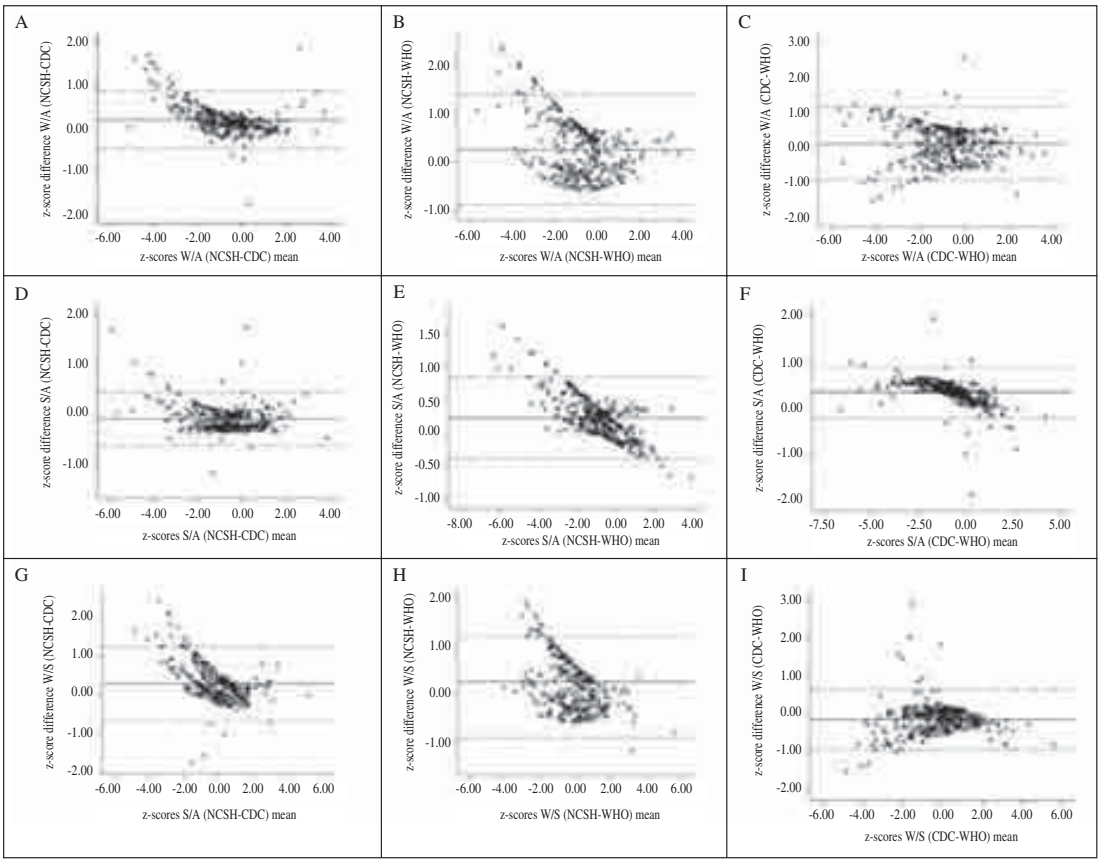


Fig. 2.—Differences of Z-score for weight/age (A to C), stature/age (D to F) and weight/stature (G to I) through NCHS (A, D, G), CDC (B, E, H) and WHO (C, F, I) charts, along the mean of values obtained with the charts assessed (axis x). The continuous lines show the difference mean and the broken lines show ± 1.96 standard deviation of the difference mean (Bland & Altman plot).

ilar data to those found in this study. Torres et al[12] showed similar data to ours when evaluating impaired growth in preschool non-hospitalized children using the CDC 2000 and WHO 2006 criteria. They observed more weight reduction (W/S) and stature reduction (S/A) when using the WHO criteria, although these differences were not significant in the statistical perspective in any group age. On the other hand, in the Multicentre Growth Reference Study (MGRS) elaborated by the WHO,[13] non-hospitalized children had the diagnosis of nutritional impairment earlier when using the WHO standard.

In a posterior study, Onis et al.[14] compared the WHO and NCHS growth charts and found higher malnutrition in W/A in the first six months of life, when based on the WHO standard. The prevalence of 2.5 times higher when compared to the criteria of NCHS. The same was observed in S/A, the prevalence of stunting was higher in all ages when the WHO standard was adopted. For W/S, during the first six months of life, the prevalence of wasting and severe wasting using the WHO standard was, respectively, 2.5 and 3.5 times those estimated using the NCHS reference. Likewise, when comparing the CDC and WHO charts, the WHO group[15] found higher malnutrition when the WHO criteria were adopted. Such data agree with the results of this study, emphasizing that the age median of the sample for this study was around 6 months old.

Almeida et al.[16] evaluated 841 Brazilian non-hospitalized children of max. five years old through four methods. Just like us, the authors showed agreement when comparing the methods, confirming that, in large groups of children dispersed in the population presenting several degrees of malnutrition, different methods are highly correlated. Yet, caution should be considered in individual assessment, as different methods can reproduce different scores to the same child.

With the purpose of studying shortness and underweight, Schwartz et al.[17] conducted a study with a cohort of 289 African children up to the 15th month after their birth, using the WHO, CDC and NCHS growth charts. The highest incidence of underweight at the 3rd month of age was identified with the adoption of the WHO charts in relation to CDC (4% *vs*.

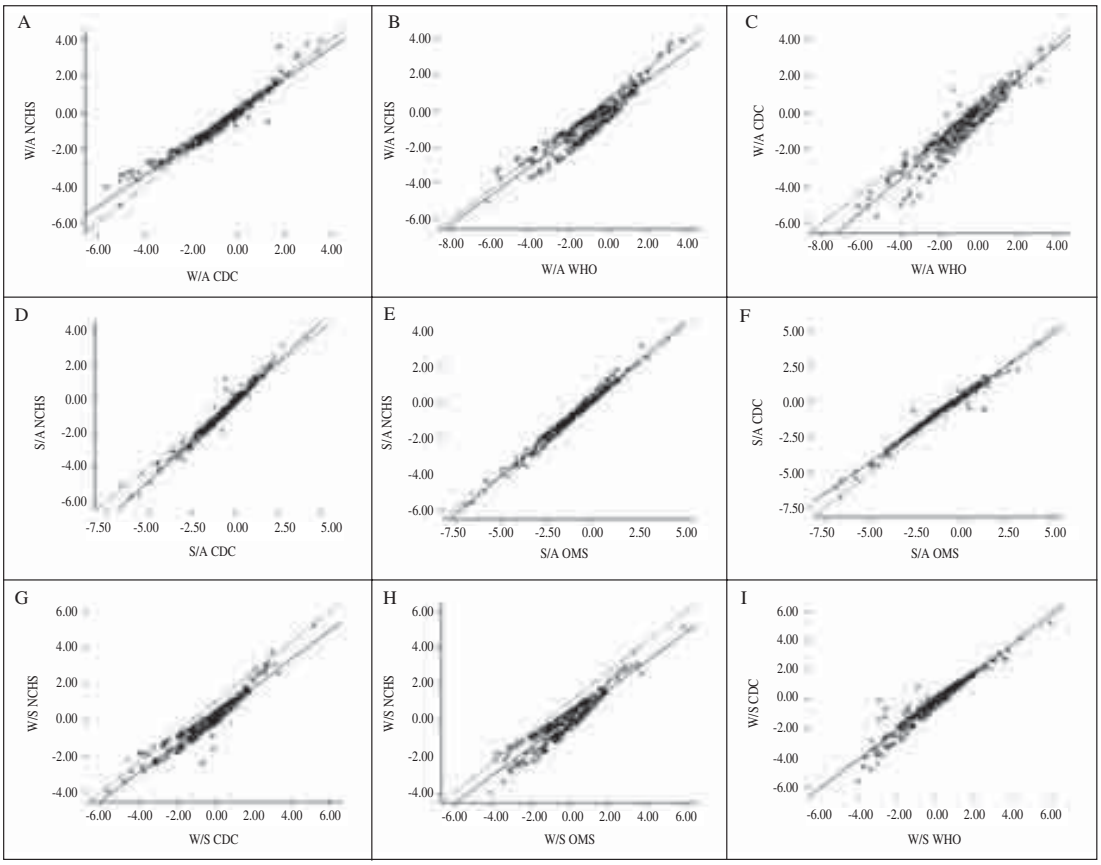


Fig. 3.—Differences of Z-score for weight/age (A to C), stature/age (D to F) and weight/stature (G to I). The broken lines show what would be the perfect agreement of the methods (angle of 45º of axis Y and X), while the continuous lines indicate the straight line estimated for the agreement found in this study. Each point represents the same patient, assessed through the different criteria.

1%) and to NCHS (4% *vs*. 0.7%). Similar differences were identified in the evaluations made at the 9th and 15th month of life. Just like in our study, the diagnosis of shortness through the WHO charts was more sensitive in all evaluations.

Mei et al.[18] assessed weight and stature of children between 0 and 59 months of age (n = 3,920) included in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004, unifying the cutoff point of the CDC and WHO charts. The authors found more shortness with the WHO charts.

Malnutrition is a frequent comorbidity at the moment of hospitalization; it can affect one out of 5 children of our context. The early detection of this event can enable a different nutritional attention. In this sense, as a measurement of nutritional screening, despite the strong agreement of the NCHS, CDC and WHO charts, the adoption of the WHO charts seems to be more useful to detect the highest possible number of malnourished children or children at nutritional risk, who should receive early nutritional interference already at the admission.

Conclusion

Despite the strong agreement of the 3 charts, the adoption of the WHO charts seems to be more helpful for the children's nutritional screening for hospital admission, as it enables to detect a higher number of malnourished children or at nutritional risk, who will benefit from an early intervention.

References

1. Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. *Jornal de Pediatria* 2003; 79 (Suppl. 1): S23-32.
2. National Center for Health Statistics. Growth curves for children birth to 18 years: United States Department of Health Education and Welfare, Vital and Health Statistics; 1977 Series 11. Nb.165.
3. National Health and Nutrition Examination Survey. 2000 CDC Growth Charts: United States Site internet. Hyattsville: Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/growthcharts. Access: 06/07/2009.
4. WHO child growth standards: methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length,

weight-for-height, body mass index-for-age. Geneva. World Health Organization, 2006. http://www.who.int/childgrowth/publications. Access: 06/07/2009.
5. Silveira CRM, de Mello ED, Carvalho PARA. Evolution of nutritional status of pediatric in patients of tertiary care general hospital in Brazil. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 599-606.
6. Teitelbaum D, Guenter P, Howel WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. Guidelines and Standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-5.
7. Almeida CAN, Ricco RG, Nogueira, MPC, Ciampo LAD, Muccillo G. Evaluation of the use of the 10th percentile of weight for age as a cut point for detection of children under nutritional risk. *J Pediatr (Rio J)* 1999; 75: 345-9.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Política de Saúde. Saúde da criança – Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento nfantil. Série Cadernos de Atenção Básica: n.11, Série A. Normas e Manuais Técnicos, n.173. Brasília: DF, 2002.
9. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Casey PH, Moore WM. Growth in weight, recumbent length, and head circumference for preterm low-birthweight infants during the first three years of life using gestation-adjusted ages. *Early Hum Dev* 1997; 47: 305-25.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986;8:307-10. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45 (1): 255-68.
12. Torres AAL, Furumoto RAV, Alves ED. Avaliação antropométrica de pré-escolares – comparação entre os referenciais: NCHS 2000 e OMS 2005. Revista eletrônica de enfermagem 2007;1(9):166-75. http://www.fen.ufg.br/revista/v9/n1/v9n1a13.htm. Access: 10/07/2008.
13. Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J, for the WHO Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study desing and methodology. *Food Nutr Bull* 2004; 25 (Suppl. 1): 15-25.
14. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO. International growth reference: Implications for child health programmes. *Public Health Nutr* 2006; 9 (7): 942-7.
15. Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO Child Growth Standards and the CDC 2000 Growth Charts. *J Nutr* 2007; 137 (1): 144-8.
16. Almeida CAN, Ricco RG, Nogueira MPC, Ciampo LAD, Muccillo G. Comparison of four anthropometric methods of nutritional assessment and evaluation of the agreement between two reference population. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 345-50.
17. Schwatz NG, Grobusch MP, Decker ML, Goesch J, Poetschke M, Oyakhirome S et al. WHO 2006 child growth standards: implications for the prevalence of stunting and underweight-for-age in a birth cohort of Gabonese children in comparison to the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the National Center for Health Statistics 1978 growth references. *Public Health Nutrition* 2008; 11 (7): 714-9.
18. Mei Z, Ogden CL, Flegal KM, Grummer-Strawn LM.. Comparison of the prevalence of shortness, underweight and overweight among US children ages o to 59 months by using the CDC 2000 and the WHO 2006 growth charts. *J Pediatr* 2008; 153 (5): 622-8.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):472-479
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Concordancia entre la autopercepción de la imagen corporal y el estado nutricional en universitarios de Orense

M. Míguez Bernárdez, J. De la Montaña Miguélez, J. González Carnero y M.ª González Rodríguez

Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Ciencias de Ourense. Universidad de Vigo. España.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue detectar posibles alteraciones de la conducta alimentaria en universitarios del Campus de Orense mediante la autopercepción de su imagen corporal. Participaron 145 universitarios, 107 mujeres (74% de la población estudiada con una edad media de 25,2 ± 2,9 años) y 38 hombres (26% con una edad media de 25,3 ± 3,3 años). Se trata de un estudio transversal descriptivo con encuestas en el que se determinó el índice de masa corporal (IMC), el peso subjetivo y se utilizaron dos subescalas del Eating Disorders Inventory 2: la subescala de insatisfacción corporal (EDI-IC) y la de obsesión por la delgadez (EDI-OD). Los resultados muestran que la mayoría de la población es normopeso, no existen casos de obesidad en la población femenina y en la población masculina no se encontraron casos de bajo peso. Más de la mitad de la población (55% de las mujeres y 63% de los hombres) tienen un juicio valorativo distorsionado de su cuerpo respecto a los valores del IMC, observándose que los hombres subestiman su peso y en las mujeres aparecen casos de subestimación y de sobrestimación. Las mujeres más insatisfechas con su figura son las que presentan sobrepeso o bajo peso y las más obsesionadas por adelgazar son las que se encuentran en el límite superior del normopeso. En el grupo de los hombres, los que presentan sobrepeso y obesidad son los más insatisfechos y los más obsesionados por adelgazar.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:472-479)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4604

Palabras clave: *Imagen corporal. IMC (índice de masa corporal). Percepción. Peso subjetivo. Insatisfacción corporal.*

AGREEMENT BETWEEN THE SELF-PERCEPTION ON THE BODY IMAGE AND THE NUTRITIONAL STATUS IN COLLEGE STUDENTS FROM ORENSE

Abstract

The aim of this study was to detect the possible changes in dietary behavior among college students from the University Campus of Orense by means of self-perception of their body image. 145 college students participated, 107 women (74% of the study population with a mean age of 25.2 ± 2.9 years) and 38 men (26%, with a mean age of 25.3 ± 3.3 years). This is a descriptive cross-sectional study using questionnaires and assessing the body mass index (BMI), the subjective weight and using two sub-scales of the Eating Disorders Inventory 2: the body dissatisfaction (EDI-IC) sub-scale and the slimness obsession (EDI-OD) sub-scale. The results show that most of the population had normal weight, there exists no obesity among the female population and there were no underweight cases among the male population. More than half of the population (55% of women and 63% of men) that a distorted judgment of their body as compared to the BMI values, with men underestimating their weight and, among women, there are cases underestimating or overestimating their weight. The women more unsatisfied with their body image were those having overweight or low weight, and those more obsessed with losing weight are those in the upper limit of the normal weight. Among men, those having overweight or obesity are the most unsatisfied and most obsessed with losing weight.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:472-479)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4604

Key words: *Body image. BMI (body mass index). Perception. Subjective weight. Body dissatisfaction.*

Abreviaturas

EDI-IC: Eating Disorders Inventory-Insatisfacción Corporal.

EDI-OD: Eating Disorders Inventory-Obsesión por adelgazar.

IMC: Índice de Masa Corporal.

SEEDO: Sociedad Española para el estudio de la Obesidad.

Introducción

Una de las definiciones integradoras del concepto de imagen corporal[1] lo define como un constructo complejo que incluye tanto la percepción que tenemos de todo el cuerpo y de cada una de sus partes, como del movimiento y límites de éste, la experiencia subjetiva de actitudes, pensamientos, sentimientos y valoraciones que hacemos y sentimos, y el modo de comportar-

Correspondencia: Montserrat Míguez Bernárdez.
Facultad de Ciencias de Orense.
Edificio Politécnico. As Lagoas, s/n.
32004 Ourense (España).
E-mail: mmiguez@uvigo.es

Recibido: 23-XI-2009.
1.ª Revisión: 15-III-2010.
Aceptado: 18-VII-2010.

nos derivado de las cogniciones y los sentimientos que experimentamos.

El culto que rinde al cuerpo nuestra sociedad es cada vez más importante y los mensajes socioculturales de una industria que sobrevalora la delgadez impactan en el comportamiento y pensamiento de la población, sobre todo joven, induciendo conductas de riesgo para su bienestar físico y psicológico. Tener una buena o mala imagen corporal influye en nuestros pensamientos, sentimientos y conductas, y además, también en la forma en cómo nos respondan los demás[2].

La imagen corporal se considera, en el ámbito de las investigaciones relacionadas con los trastornos de la conducta alimentaria, como una aproximación cualitativa al estado nutricional del individuo[3]. Los trastornos de la conducta alimentaria están vinculados a una percepción distorsionada de la imagen del propio cuerpo, así como a la insatisfacción corporal. La importancia del estudio de la insatisfacción corporal se debe a que en recientes investigaciones se ha confirmado que las alteraciones de la imagen corporal tienen una participación causal en el trastorno alimentario, en lugar de ser secundarias a él[4]. Se considera que aquellos sujetos que, al evaluar sus dimensiones corporales, manifiestan juicios valorativos sobre el cuerpo que no coinciden con las dimensiones reales presentan una alteración de la imagen corporal[5]. Las alteraciones de la imagen corporal se caracterizan por una valoración cognitiva y actitudinal distorsionada en sentido negativo del propio cuerpo y constituye un factor decisivo en la motivación para realizar algún tipo de dieta restrictiva.

Objetivos

El objetivo de este trabajo fue investigar la presencia de alteraciones de la imagen corporal en universitarios orensanos y establecer su relación con la insatisfacción corporal y la obsesión por la delgadez, considerados como factores de riesgo en los trastornos de la conducta alimentaria.

Material y métodos

Es un estudio transversal descriptivo mediante encuestas[6], en el que participaron voluntariamente 145 estudiantes universitarios del Campus de Ourense (74% mujeres y 26% hombres). La edad media era de 25,2 ± 2,9 años para las mujeres y 25,3 ± 3,3 años para los hombres. Se realizó una primera sesión informativa para los alumnos interesados en participar en la que se informó del trabajo que se iba a realizar, los objetivos del mismo y se les explicó en qué consistiría su participación. Se concertó con cada uno una entrevista personal, en la que se solicitó su permiso y consentimiento y se procedió a la realización de las medidas antropométricas así como a la recogida de los datos necesarios para cubrir los cuestionarios utilizados en este trabajo.

Instrumentos

1º. Cuestionario de datos personales: edad, sexo, facultad en la que realiza sus estudios y curso.

2º. Determinación del Índice de Masa Corporal (IMC): se procedió a la medida del peso y de la talla. El peso se determinó con la persona descalza y con ropa ligera, utilizando una balanza modelo SECA con precisión de 1kg (rango 1-150kg). La talla se midió con la ayuda de un tallímetro, con la persona en bipedestación, con la espalda en contacto con el tallímetro y sin calzado[7]. El Índice de Masa Corporal (IMC) se obtuvo a partir de la fórmula IMC = Peso (kg)/Talla (m^2). En base a estos datos, y para la tipificación ponderal del colectivo, se utilizaron los criterios propuestos por la SEEDO[8] en base al valor del IMC.

3º. Determinación del peso subjetivo siguiendo el protocolo establecido por otros autores[9], para ello la persona tenía que elegir una de las siguientes opciones: "*considero que estoy en mi peso;*" *"considero que tengo kilos de más"* o *"considero que tengo kilos de menos"*. A partir de esta variable se clasificó a la población en tres grupos: "*peso-subjetivo-justo*" aquellos que creen estar en su peso, "*kilos de más-subjetivo*" para los que creen que les sobran kilos y "*kilos de menos-subjetivo*" para los que creen que pesan menos de lo que deberían.

4. Insatisfacción corporal y obsesión por adelgazar: se administró un cuestionario con preguntas relativas a dos de las once subescalas del Eating Disorders Inventory-2[10]: *Insatisfacción corporal* (EDI-IC) y *Obsesión por la delgadez* (EDI-OD), por ser éstas las que evalúan propiamente las actitudes hacia el cuerpo. Este cuestionario ha sido validado en España por otros autores[11]. Los ítems de estas dos subescalas aparecen mezclados en el cuestionario para evitar que los sujetos adivinen el constructo que se evalúa, aunque algunos investigadores ya han demostrado que las diferencias observadas al administrar la subescala sola o conjuntamente con otras no son significativas[12]. Todos los ítems se contestan siguiendo la forma propuesta en el manual del cuestionario. La forma de corrección utilizada también es la propuesta por el manual del cuestionario.

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó con el programa estadístico SPSS 14.1 para Windows. Los resultados se expresan como media y desviación estándar en el caso de las variables antropométricas y para las puntuaciones de las subescalas del EDI-2 y como porcentajes de frecuencia para la clasificación de la población en función del IMC y del peso subjetivo. Se realizó un análisis de varianza (al 95% de confianza, $p < 0,05$) con la prueba de contraste de Tuckey para la comparación de las variables.

Resultados y discusión

Índice de Masa Corporal: El IMC medio de las mujeres es de 22,0 ± 2,6 kg/m^2 y en base a la clasifica-

ción propuesta por la SEEDO[8], se ha comprobado que la mayoría (77%) son normopeso, aunque también se observan casos de sobrepeso (9% para el de grado I y 5% para el de grado II) y de bajo peso (9%). No se encontraron casos de obesidad. El IMC medio de los hombres (24,5 ± 3,2 kg/m^2) difiere significativamente del de las mujeres (F = 15,571, p = 0,000) y más de la mitad (54%) se pueden considerar normopeso, aunque un porcentaje bastante elevado presentan sobrepeso (39%) y el 7% presentan obesidad de tipo 1.

En estudios realizados anteriormente por nuestro equipo en poblaciones universitarias similares[13,14], los datos muestran que en los últimos 10 años tanto en hombres como en mujeres ha disminuido el porcentaje de individuos con déficit de peso, pero esta disminución se ha compensado de diferente manera según el sexo y así en las mujeres se observó un aumento del grupo normopeso mientras que en los hombres aumentó el grupo de sobrepeso, sin que se viera modificado el porcentaje de obesos, lo que implica un trasvase de normopesos a los rangos de peso superiores. En un estudio con universitarias madrileñas[15] un 25% de la población presentaba valores de IMC comprendidos entre 15,5 y 20, aunque el IMC medio se encontraba en el intervalo de normopeso (21 ± 2); al igual que en este trabajo, no encontraron casos de obesidad entre mujeres. En el trabajo de Riba i Sicart[16], el porcentaje de mujeres normopeso encontrado es menor (61,8%), y ninguna presentaba sobrepeso, pero por el contrario era muy elevado el porcentaje de mujeres con insuficiencia de peso, llegando al 43% de la población. Entre los hombres, la mayoría (82,5%) era normopeso, lo que implica porcentajes menores de individuos con sobrepeso u obesidad. Algunos estudios[17] encuentran mayor prevalencia de obesidad en hombres que en mujeres, aunque hay investigaciones en las que se señala lo contrario, así en una muestra de universitarios madrileños[18] se observó que era más alto el porcentaje de mujeres obesas (5,7%) frente al 0% en el caso de los hombres. Otros investigadores[19] realizaron un trabajo en el que evaluaron a estudiantes universitarios de 22 países de todo el mundo, observando que los estudiantes estadounidenses (24,3 kg/m^2) e islandeses (23,6 kg/m^2) eran los que presentaban un IMC mayor y; por el contrario, los IMC más bajos correspondían a los coreanos y tailandeses (20,7 y 20,5 kg/m^2 respectivamente).

Peso subjetivo: Como se puede observar en la figura 1, la mayoría de la población cree estar en su *peso subjetivo justo* (64% de las mujeres y en el 56% de los hombres), de estos datos podemos deducir que las mujeres son más conscientes que los hombres de su peso real, quizás debido a la mayor preocupación por las cuestiones relacionadas con el peso. Por el contrario, son menos las mujeres que creen tener *kilos de menos*.

En base a estos datos se clasificó a la población en función del *peso subjetivo* declarado y del IMC calculado (tabla I). La clasificación según el IMC se realizó, en este caso, siguiendo la propuesta de la SEEDO[8] pero modificada en base a los trabajos de varios autores: Gray[20] en una revisión de datos de prevalencia de obesidad en diferentes poblaciones concluye que la menor incidencia de mortalidad se asocia, en ambos sexos, con un IMC de 22 kg/m^2 y que la mortalidad asociada a un IMC < 20 kg/m^2 es mayor que en la franja de 20-25 kg/m^2. Y Barbany y Foz[21] proponen que el IMC entre 22 y 24,9 kg/m^2 debe de considerarse como la franja superior de la normopeso. En base a ello, nuestro grupo de investigación optó por subdividir el grupo normopeso propuesto por la SEEDO en tres subgrupos: límite inferior de normopeso (18,5 < IMC < 19,9), normopeso (20 < IMC < 21,9) y límite superior de normopeso (22 < IMC < 24,9).

En el grupo de mujeres (tabla I) que se ven con *kilos de más subjetivo* un 50% han valorado su peso de manera coincidente al IMC ya que presentan sobrepeso o están en el límite superior del normopeso; el otro 50% sobrestima su peso apareciendo casos de bajo peso (11%) y en el límite inferior de la normalidad (7%). En cuanto al grupo de mujeres que se ven con *kilos de menos* sólo en el 18% la valoración del peso coincide con las dimensiones reales, ya que tienen un IMC en el límite inferior del normopeso, el resto subestima su peso incluso hay un 9% que tienen un IMC correspondiente al sobrepeso de grado I. Dentro del grupo *peso subjetivo justo* observamos que coincide la autopercepción del peso con el IMC en un 45,7% de las mujeres, el resto o bien sobrestiman su peso o bien lo subestiman.

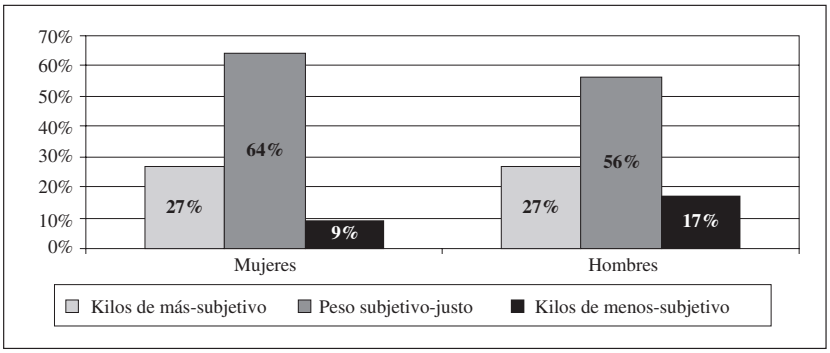


Fig. 1.—Clasificación de la población en función del "peso subjetivo".

Tabla I
Clasificación de la población según su "peso subjetivo" y su IMC

IMC (kg/m²)	*Mujeres*			*Hombres*		
	Peso justo	*Kilos de más*	*Kilos de menos*	*Peso justo*	*Kilos de más*	*Kilos de menos*
IMC < 18,5 Insuficiencia de peso	8,5%	11%	0%	0%	0%	0%
18,5 < IMC < 19,9 Límite inferior normopeso	10%	7%	18%	0%	0%	17%
20 < IMC < 22,9 Normopeso	45,7%	32%	36,5%	15%	0%	83%
23 < IMC < 24,9 Límite superior normopeso	31,5%	25%	36,5%	55%	0%	0%
25 < IMC < 26,9 Sobrepeso grado I	2,8%	14,3%	9%	25%	30%	0%
27 < IMC < 29,9 Sobrepeso grado II	1,5%	10,7%	0%	5%	40%	0%
IMC > 30 Obesidad	0%	0%	0%	0%	30%	0%

El 100% de los hombres que se ven con *kilos de más* se clasificó correctamente ya que ninguno tiene un IMC dentro del normopeso o insuficiencia de peso (tabla I). En relación a los que creen tener *kilos de menos*, mayoritariamente subestiman su peso, ya que el 83% son normopeso, solamente el 17% presentan un IMC en el límite inferior. Los datos obtenidos para los que se ven en su *peso subjetivo justo* nos muestran que sólo en el 15% de los casos coincide la estimación con el normopeso, en base al IMC, ya que el 55% subestiman su peso al estar en el límite superior y un 30% presentan sobrepeso (tabla II).

Se comprobó que el porcentaje de mujeres que creen que están en su peso justo es mayor que el de hombres, lo que se corresponde con lo evidenciado por los valores del IMC, la mayoría de ellas son normopeso. Este

Tabla II
Puntuación media (media ± devest) en las subescalas EDI-IC y EDI-OD

Subescala EDI	*Mujeres*	*Hombres*
Puntuación media subescala EDI-IC	6,36 ± 6,47[a]	2,79 ± 3,60[b]
Ítems EDI-IC:		
1. Pienso que mi estómago es demasiado grande	0,39 ± 0,78[a]	0,22 ± 0,64[a]
2. Pienso que mis muslos son demasiado gruesos	0,79 ± 1,20[a]	0,11 ± 0,52[b]
3. Pienso que mi estómago tiene el tamaño adecuado	0,68 ± 0,98[a]	0,80 ± 1,04[a]
4. Me siento satisfecho con mi figura	0,57 ± 0,84[a]	0,19 ± 0,62[b]
5. Me gusta la forma de mi trasero	0,80 ± 1,05[a]	0,42 ± 0,91[b]
6. Pienso que mis caderas son demasiado anchas	0,55 ± 1,04[a]	0,00 ± 0,00[b]
7. Creo que el tamaño de mis muslos es el adecuado	1,22 ± 1,14[a]	0,53 ± 0,97[b]
8. Creo que mi trasero es demasiado grande	0,34 ± 0,83[a]	0,03 ± 0,17[b]
9. Creo que mis caderas tienen el tamaño adecuado	1,00 ± 1,05[a]	0,30 ± 0,66[b]
Puntuación media subescala EDI-OD	2,79 ± 3,60[a]	1,36 ± 1,79[b]
Ítems EDI-OD:		
1. Como dulces y carbohidratos sin sentirme nervioso	0,40 ± 0,77[a]	0,28 ± 0,66[a]
2. Pienso en ponerme en dieta	1,02 ± 1,01[a]	0,64 ± 1,02[b]
3. Me siento muy culpable cuando como en exceso	0,28 ± 0,74[a]	0,08 ± 0,50[a]
4. Me aterroriza la idea de engordar	0,37 ± 0,85[a]	0,08 ± 0,28[a]
5. Exagero o doy demasiada importancia al peso	0,31 ± 0,79[a]	0,14 ± 0,42[a]
6. Estoy obsesionado por el deseo de ser más delgado	0,19 ± 0,62[a]	0,06 ± 0,23[a]
7. Si aumento un kilo de peso temo que seguiré engordando	0,21 ± 0,68[a]	0,08 ± 0,37[a]

Los valores dentro de una misma fila con el mismo superíndice no son significativamente diferentes (intervalo de confianza al 95% y p > 0,05).

hecho puede deberse[3] a que posiblemente los hombres estén menos preocupados por su imagen y, por ello, ellas son más conscientes de su peso. Además el 55% de las mujeres participantes y el 63% de los hombres presentan una posible alteración en la percepción de su imagen corporal, aunque esta alteración varía en función del sexo de tal forma que en los hombres se debe a una subestimación de su peso, mientras que en las mujeres un 30% se debe a la subestimación y un 25% a la sobrestimación del peso.

En una población española[22] de edad media 42,3 ± 13,5 años se observó que los hombres tienden a infravalorar su peso, aunque a diferencia de este estudio, esto ocurre en mayor medida en los obesos. También observaron que las mujeres normopeso eran más objetivas que los hombres a la hora de autopercibir su imagen corporal mediante la estimación del peso. Sin embargo, en la muestra española de la Encuesta Pan Europea (Proyecto Body Weight and Phisical Activity, 1997) se comprobó[3] al contrario de este estudio, que un mayor porcentaje de hombres se autocalifican en la normalidad. Algunos autores[23] observaron que el grado de sobrepeso y obesidad también influye en la percepción del peso; los hombres se perciben de forma más correcta cuando se encuentran en valores de normopeso y sobrepeso. En un trabajo en el que se compararon dos poblaciones de jóvenes, españoles y mexicanos[24] se comprobó que mientras que los hombres (de ambas nacionalidades) querían estar más robustos, las mujeres deseaban estar más delgadas, independientemente del peso que tenían, y este deseo afectaba en mayor medida a las españolas que a las mexicanas. En adultos mejicanos también se pudo comprobar que las estimaciones de peso de las mujeres se ajustan más al peso real que las de los hombres[25].

Puntuaciones para las subescalas EDI-IC y EDI-OD (tabla II): La puntuación media para la subescala EDI-IC (*Insatisfacción corporal*) es significativamente más alta en mujeres (6,4 ± 6,5) que en hombres (2,6 ± 3,5) lo que demuestra que las mujeres expresan una mayor insatisfacción con su cuerpo que los hombres, percibiendo más negativamente su imagen corporal. Además las mujeres obtienen puntuaciones medias más altas para todos los ítems de esta subescala, excepto para el ítem 3 (*pienso que mi estómago tiene el tamaño adecuado)* siendo éste el ítem que obtuvo la puntuación más elevada en los hombres, lo que implica que es la parte del cuerpo que más les preocupa. En el grupo de las mujeres las puntuaciones más altas se obtuvieron en los ítems referidos a muslos, caderas y trasero (ítems 2, 5, 7 y 9)[26], así como el referido a la insatisfacción con su figura (ítem 4). Una vez realizado el tratamiento estadístico, se comprobó que salvo para los dos ítems referidos al estómago las diferencias entre sexos han resultado significativas (tabla II).

Las diferencias encontradas entre sexos para la subescala EDI-IC muestran una tendencia generalizada en la investigación de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), y que consiste en que los hombres dan menor puntuación a las variables asociadas a estos trastornos que las mujeres[12,5]. Es necesario reflexionar sobre qué tipo de insatisfacción corporal miden las subescalas de estos test, pues la mayoría se refieren sobre todo a aspectos de la imagen corporal que se consideran importantes en la cultura de la belleza de la mujer. En un trabajo con jóvenes de la Universidad de Vigo[27] con una edad media de 19 años, se obtuvieron puntuaciones superiores a las de este estudio, lo que podría deberse a la forma de utilización de la subescala ya que dichos autores utilizaron todas las subescalas del EDI-2. En jóvenes canarios[28] se estudiaron actitudes y conductas asociadas a TCA, encontrando al igual que en los trabajos comentados anteriormente, diferencias significativas en la subescala EDI-IC en cuanto al sexo pero no en función de la clase social lo que también señalaron otros autores[10,29], aunque también pudiera ocurrir que tales diferencias todavía no hayan sido probadas[30]. En un grupo de chicas argentinas[31] se encontró que las de mayor edad (18-20 años) declaraban mayor insatisfacción corporal que las de menor edad (12-14 años) para esta subescala de *Insatisfacción corporal* del EDI-2.

En un estudio comparativo entre adolescentes españoles y mexicanos[24], observaron que hay significativamente más mujeres insatisfechas con su imagen que hombres, sin embargo, esta insatisfacción no difiere significativamente entre las dos nacionalidades. Y la insatisfacción de los hombres es diferente a la de las mujeres, puesto que mientras ellos quieren tener un cuerpo más musculado, ellas quieren estar más delgadas. Estudios epidemiológicos muy amplios han demostrado que de las mujeres adolescentes que se encuentran insatisfechas con su cuerpo, pocas tienen sobrepeso[32]. El hecho evidente, en todos estos trabajos, de que la mayoría de las chicas (sufran o no de trastornos de la conducta alimentaria) presentan una gran preocupación por la imagen corporal y una insatisfacción hacia su forma corporal, nos conduce a poner una especial atención en el concepto de imagen corporal y su relación con los trastornos alimentarios[33], puesto que esta insatisfacción puede conducir a conductas erróneas hacia la comida que pueden convertirse en factores de riesgo de trastornos de la conducta alimentaria.

La puntuación media para la subescala del EDI-OD (*Obsesión por la delgadez*) (tabla II) es significativamente más alta en mujeres que en hombres; por lo tanto éstas muestran, en general, un mayor interés por adelgazar. Si analizamos las respuestas de cada ítem por separado (tabla 3), solamente se observan diferencias significativas, entre hombres y mujeres, en el ítem 2 (*pienso en ponerme a dieta*), para el que se alcanza la puntuación más alta para ambos sexos. Además las puntuaciones obtenidas son siempre más altas en las mujeres y, en la población masculina, las puntuaciones son muy bajas en los ítems relacionados con la *culpabilidad cuando comen en exceso, estar aterrorizado por la idea de engordar, dar demasiada importancia al peso y estar obsesionado por estar más delgado* (ítems

Tabla III
Puntuaciones medias (media ± devest) para las subescalas EDI-IC y EDI-OD en función de su IMC

	EDI-IC		*EDI-OD*	
	Mujeres	*Hombres*	*Mujeres*	*Hombres*
IMC < 18,5 Insuficiencia de peso	7,1 ± 7,7[a]	–	2,7 ± 4,2[a]	–
18,5 < IMC < 19,9 Límite inferior normopeso	7,0 ± 4,0[a]	0,0 ± 0,0[a]	2,6 ± 2,2[a]	0,0 ± 0,0[a]
20 < IMC < 21,9 Normopeso	6,6 ± 6,4[a]	2,6 ± 3,2[a]	2,6 ± 3,4[a]	0,8 ± 1,5[a]
22 < IMC < 24,9 Límite superior normopeso	5,9 ± 6,5[a]	0,9 ± 1,9[a]	3,8 ± 5,0[a]	0,8 ± 1,1[a]
25 < IMC < 26,9 Sobrepeso grado I	7,4 ± 8,3[a]	1,9 ± 1,5[a]	2,0 ± 2,3[a]	1,9 ± 2,2[a]
27 < IMC < 29,9 Sobrepeso grado II	7,5 ± 9,9[a]	4,4 ± 5,8[a]	2,5 ± 3,8[a]	2,2 ± 2,3[a]
IMC > 30 Obesidad	–	6,3 ± 5,8[a]	–	2,3 ± 2,3[a]

Para cada subescala del EDI, los valores dentro de una misma fila con el mismo superíndice no son significativamente diferentes (intervalo de confianza al 95% y p > 0,05).

3, 4, 6 y 7). En jóvenes de la universidad de Vigo[27] se observaron puntuaciones medias superiores a las de este estudio en ambos sexos, y cuya justificación podría ser la misma que la comentada para las diferencias encontradas para la subescala EDI-IC en este trabajo. En otro estudio de prevalencia de TCA en universitarios madrileños[34] no encontraron diferencias significativas entre sexos para esta subescala, aunque fueron más altas las puntuaciones de las mujeres. En un trabajo en el que se estudió la asociación entre insatisfacción con la imagen corporal y los trastornos de la conducta alimentaria en mujeres argentinas de edades comprendidas entre 18 y 20 años[31], utilizando esta subescala, se obtuvieron puntuaciones medias de 6,3. Este valor es superior al que hemos encontrado para la población de este estudio (2,8 ± 3,6), lo que puede deberse a las diferencias de edad. Algunos autores[35] señalan que la aplicación del cuestionario EDI-2 o de sus subescalas, en una población abierta, puede servir como un primer paso en el proceso de cribado, aunque también puede utilizarse para identificar individuos altamente preocupados por su peso, y esta población puede ser adecuada para estudiar los posibles factores de riesgo de los TCA. El número de trabajos en los que se aplican las subescalas del EDI-2 en población masculina es menor que el de trabajos cuya población de estudio es femenina. En uno de esos trabajos[36] los universitarios de Toronto, entre 18 y 25 años, obtuvieron una puntuación media de 1,6 ± 3,1, la cual se aproxima bastante, tanto a las obtenidas en este trabajo (1,4 ± 1,8), como a las de otros grupos de población similares de España[4,34]. Son muchos los estudios en los que se han encontrado puntuaciones similares, tanto para hombres como mujeres, pero evidentemente estos valores son diferentes entre los dos grupos, lo que refleja que entre ambos sexos existen distintas actitudes hacia la comida y el cuerpo[10]. Podemos concluir que, independientemente de la edad y la nacionalidad, las mujeres suelen presentar más obsesión por adelgazar que los hombres y esta obsesión puede influir negativamente en sus hábitos alimentarios convirtiéndose en un factor de riesgo de TCA.

Subescalas EDI-IC y EDI-OD en relación a los valores del IMC (tabla III): Se han calculado las puntuaciones medias de las subescalas del EDI-2 utilizadas para cada uno de los grupos de población clasificados según el IMC. Las mujeres que declaran mayor insatisfacción respecto a su cuerpo son las que presentan problemas de sobrepeso, aunque paradójicamente son las que están menos obsesionadas por adelgazar. Además las que tienen insuficiencia de peso y las que están en el límite inferior del normopeso, también presentan un alto grado de insatisfacción lo que evidencia una posible alteración en la percepción de su imagen corporal. Por el contrario, la menor insatisfacción la presentan las mujeres que tienen un IMC en el límite superior del normopeso que a su vez son las que están más obsesionadas por adelgazar.

Los resultados obtenidos para los hombres parecen más coherentes ya que las puntuaciones medias obtenidas en función del IMC muestran que los hombres obesos y los que presentan sobrepeso de grado I son los más insatisfechos con su imagen corporal y los que están más obsesionados por adelgazar. Por el contrario, se evidencia menor insatisfacción en los hombres que están en el límite inferior y superior del normopeso; estos junto a los normopeso son los que presentan menor obsesión por adelgazar.

Tabla IV
Puntuaciones medias (media ± devest) obtenidas para las subescalas EDI-IC y EDI-OD en función del peso subjetivo

Peso subjetivo	*EDI-IC*		*EDI-OD*	
	Mujeres	*Hombres*	*Mujeres*	*Hombres*
Kilos de menos-subjetivo	2,7 ± 3,0[a]	3,3 ± 3,3[a]	1,0 ± 1,3[a]	0,7 ± 1,6[a]
Peso justo subjetivo	4,8 ± 5,3[a]	1,9 ± 3,2[a]	2,4 ± 2,9[ab]	0,8 ± 1,1[a]
Kilos de más-subjetivo	11,5 ± 7,2[b]	3,8 ± 4,2[a]	4,4 ± 4,9[b]	3,0 ± 2,2[b]

Para cada subescala del EDI, los valores dentro de una misma fila con el mismo superíndice no son significativamente diferentes (intervalo de confianza al 95% y $p > 0,05$).

Subescalas EDI-IC y EDI-OD en relación al peso subjetivo (tabla IV): Teniendo en cuenta la clasificación de la población en base a su peso subjetivo, se estudiaron las puntuaciones de los 3 grupos (*peso subjetivo-justo, kilos de más-subjetivo, kilos de menos-subjetivo*) para las subescalas utilizadas en este trabajo, para ver la posible influencia del peso subjetivo en las respuestas.

Entre la población femenina las puntuaciones medias más altas para las dos subescalas las obtuvieron las del grupo *kilos de más-subjetivo*. Por tanto, las mujeres que creen estar por encima de su peso (un 27%) son las más insatisfechas con su imagen corporal y las que presentan mayor obsesión por adelgazar. En el tratamiento estadístico se ha comprobado que la insatisfacción corporal es significativamente mayor en las mujeres con *kilos de más* que en el resto y que la obsesión por adelgazar también es significativamente mayor en las que se ven con *kilos de más* respecto a las que creen que tienen *kilos de menos*.

En el grupo de los hombres (tabla IV) los que creen tener *kilos de más* son los más insatisfechos con su figura corporal y los que están más preocupados por adelgazar. Las diferencias encontradas entre los 3 grupos en función de su *peso subjetivo* no son estadísticamente significativas para la EDI-IC, sin embargo sí lo son para la subescala EDI-OD concretamente entre los hombres que se ven con *kilos de más* y los otros dos grupos.

Conclusiones

La mayoría de las mujeres son normopeso, no hay casos de obesidad y existe un porcentaje pequeño de mujeres con bajo peso. En el grupo de los hombres mayoritariamente son normopeso, no hay casos de bajo peso, pero sí se encuentran obesos. Las alteraciones en la percepción de la imagen corporal afectan a más de la mitad de la población estudiada, siendo más frecuentes en hombres que en mujeres. En el caso de los hombres estas alteraciones se deben siempre a una subestimación del peso, mientras que en las mujeres aparecen algunos casos más de subestimación que de sobrestimación. En la población femenina, los grupos de riesgo para la detección de algún trastorno de la conducta alimentaria son: 1) las mujeres con bajo peso y en el límite inferior del normopeso que creen que tienen kilos de más y además son las más insatisfechas con su imagen corporal, lo que les podría llevar a conductas restrictivas que pueden influir negativamente en su estado nutricional; 2) las mujeres con sobrepeso que subestiman su peso y que declaran estar menos obsesionadas por adelgazar, lo que les podría llevar, con el tiempo a estados de obesidad. Entre la población masculina, el grupo de riesgo son los hombres con sobrepeso y obesidad que subestiman su peso, lo que podría ocasionar un empeoramiento de su situación respecto al peso. Se corrobora así lo concluido por algunos autores[5] acerca de la conveniencia de aumentar el número de estudios dirigidos a conocer los problemas alimentarios en ambientes universitarios, así como implantar programas de prevención y tratamiento.

Referencias

1. Raich RM. Imagen corporal. Conocer y valorar el propio cuerpo. Ed Pirámide 2000. Madrid.
2. Baile JI. ¿Qué es la imagen corporal? Cuadernos del Marqués de San Adrián. Revista de Humanidades del Centro Asociado de la UNED de Tudela 2003, 2.
3. Madrigal-Fritsch H, De Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Kearney D, Gibney M, Martínez-Hernández JA. Percepción de la imagen corporal como aproximación cualitativa al estado de nutrición. *Salud Pública México* 1999; 41: 479-486.
4. Cruz S, Maganto C. Índice de masa corporal, preocupación por la delgadez y satisfacción corporal en adolescentes. *Revista de Psicología General y Aplicada* 2002; 55 (3): 455-473.
5. Sepúlveda AR, León JA, Botella J. Aspectos controvertidos de la imagen corporal en los trastornos de la conducta alimentaria. *Clínica y Salud* 2004; 15 (1): 55-74.
6. Montero, I., León, O. Guía para nombrar los estudios de investigación en Psicología. *International Journal of Clinical and Healty Psychology* 2007; 7 (3): 847-862.
7. Planas M, Pérez-Potabella C, Virgili N. Valoración del estado nutricional en el adulto. En Tratado de Nutrición Tomo III. Nutrición Humana en el estado de Salud. Gil, A (ed). Acción Médica 2005, Madrid.
8. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, De Pablos P, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Alfredo Martínez J, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad* 2007; 7-48.
9. Marco JH, Perpiña C, Baños R, Botella C, Borra C, Gallego MJ, Salvador S. La importancia de la imagen corporal en los trastornos alimentarios. 2004. 5º Congreso virtual de Psiquiatría Interpsiquis (www.psiquiatría.com\interpsiquis|2004).

10. Garner, D. M. EDI-2. Inventario de trastornos de la conducta alimentaria. TEA Ediciones. Publicaciones de Psicología Aplicada. Serie Menor 1998, 267. Madrid.
11. Corral S, González M, Pereña J, Seisdedos N. Adaptación española del Inventario de trastornos de la conducta alimentaria. En "EDI-2: Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria. Manual". D.M. Garner (Ed.), TEA ediciones 1998: 69-80. Madrid.
12. Baile JI, Raich RM, Garrido E. Evaluación de insatisfacción corporal en adolescentes: efecto de la forma de administración de una escala. *Anales de Psicología* 2003; 19 (2): 187-192.
13. De la Montaña J, López M. Estudio de los hábitos dietéticos de la población universitaria del Campus de Ourense. *Alimentaria* 1996; 71: 71-75.
14. González Carnero, J., De la Montaña, J., Míguez, M. Comparación de la ingesta de nutrientes con las recomendaciones dietéticas en un grupo de universitarios. *Alimentaria* 2002; 334: 21-25.
15. Núñez C. Carvajal A, Turmero E, Moreiras O. Contribución al estudio de la composición corporal de un grupo de mujeres mediante análisis de impedancia bioeléctrica. *Nutrición Hospitalaria* 1994; 9 (4): 262-267.
16. Riba i Sicart M. Estudio de los hábitos alimentarios en población universitaria y sus condicionantes. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona 2002.
17. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Soler J. Antropometría y valores de referencia de la composición corporal por bioimpedanciometría en la población adulta de L'Hospitalet de Llobregat. *Revista Española de Salud Pública* 2002; 76 (6): 723-734.
18. Martínez C, Veiga HP, López de Andrés A, Cobo SJ, Carvajal A. Evaluación del estado nutricional de un grupo de estudiantes universitarios mediante parámetros dietéticos y de composición corporal. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20 (3): 197-203.
19. Wardle J, Haase AM, Steptoe A. Body image and weight control in young adults: international comparisons in university students from 22 countries. *International Journal of Obesity* 2006; 30: 644-651.
20. Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Medical Clinics of North America* 1989; 73 (1): 1-13.
21. Barbany M, Foz M. Obesidad: concepto, clasificación y diagnóstico. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (Suppl. 1): 7-16.
22. Cánovas B, Ruperto M, Mendoza E, Koning MA, Martín E, Segurota H, Garriga M, Vázquez C. Concordancia entre la autopercepción corporal y el IMC calculado en una población voluntaria captada el IV Día Nacional de la Persona Obesa. *Nutrición Hospitalaria* 2001; 16 (4): 116-120.
23. Montero P, Morales EM, Carvajal A. Valoración de la imagen corporal mediante modelos anatómicos. *Antropo* 2004; 8: 107-116 (www.didac.ehu.es/antropo).
24. Acosta MV, Gómez G. Insatisfacción corporal y seguimiento de dieta. Una comparación transcultural entre adolescentes de España y México. *International Journal of Clinical and Healty Psychology* 2003; 3 (1): 9-21.
25. Osuna-Ramirez I, Hernández-Prado B, Cesar Campuzano J, Salieron J. Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en una población adulta mexicana: la precisión del autorreporte. *Salud Pública de México* 2005; 48 (2): 94-103.
26. Davies E, Furnham A. Body satisfaction in adolescent girls. *British Journal of Medical Psychology* 1986; 59: 279-287.
27. Lameiras M, Calado M, Rodríguez Y, Fernández M. Hábitos alimentarios e imagen corporal en estudiantes universitarios sin trastornos alimentarios. *Internacional Journal of Clinical and Health Psychology* 2003; 3 (1): 23-33.
28. Herrero M, Conrado M. Conductas y actitudes hacia la alimentación en una muestra representativa de estudiantes de secundaria. *International Journal Clinical and Health Psychology* 2005; 5 (1): 67-83.
29. Guerro D, Barjau JM. Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria. En Trastornos de la conducta alimentaria. Anorexia y bulimia nerviosas, obesidad y atracones. Chinchilla, A. (ed.). Masson. 2003. Barcelona.
30. Gard MCE, Freeman CP. The dismantling of a myth: a review of eating disorders and socioeconomic status. *International Journal of Eating Disorders* 1996; 20: 1-12.
31. Rivarola MF. La imagen corporal en adolescentes mujeres: su valor predictivo en trastornos alimentarios. Fundamentos en Humanidades. Universidad Nacional de San Luís 2003, Año IV (7/8): 149-161.
32. Bunnell DW, Cooper PJ, Hertz S, Shenker IR. Body image concerns adolescent. *International Journal of Eating Disorders*. 1992; 11: 79-83.
33. Buendía J, Rodríguez M. Anorexia nervosa and body image. Actas del XXV Congreso Interamericano de Psicología 1995. Puerto Rico.
34. Sepúlveda AR, Gandarillas A, Carrobes JA. Prevalencia de trastornos del comportamiento alimentario en la población universitaria.2004b. 5º Congreso Virtual de Psiquiatría 2004. INTERSIQUIS 2004. (www.psiquiatría.com\interpsiquis\2004).
35. García-García E, Vázquez-Velázquez V, López-Alvarenga JC, Arcila-Martínez D. Validez interna y utilidad diagnóstica del Eating Disorders Inventory en mujeres mexicanas. *Salud Pública de México* 2003; 45: 206-210.
36. Garner, D.M, Olmstead, M.P. Development and validation of a multidimensional eating disorders inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders* 1983; 2: 15-34.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):480-487
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Agreement and association between the phase angle and parameters of nutritional status assessment in surgical patients

L. Scheunemann[1], E. Wazlawik[1], J. L. Bastos[2], T. Ristow Cardinal[1] and L. Mayumi Nakazora[1]

[1]Post-Graduate Program in Nutrition. Federal University of Santa Catarina. Florianópolis. SC. Brazil. [2]Department of Public Health of Federal University of Santa Catarina. Florianópolis. SC. Brazil.

Abstract

Background & aims: **To assess the agreement and the association between phase angle (PA) and parameters of nutritional status in surgical patients.**

Methods: **This was a cross-sectional study that involved 98 patients admitted for elective gastrointestinal or hernia repair surgery. The risk and nutritional status were evaluated through Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002), Subjective Global Assessment (SGA), Body Mass Index (BMI) and Total Lymphocytes Count (TLC). These assessments were compared with the mean standardized PA (SPA), obtained by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA). Statistical analysis included kappa coefficient, Student's *t*-test, Mann-Whitney test, and the construction of a ROC Curve.**

Results: **The highest kappa agreement was obtained between the SPA and the SGA (0.27; CI95% 0.06-0.48). Malnourished patients diagnosed by NRS 2002, SGA and TLC had a significantly lower mean SPA as compared to those who were well-nourished. A cut-off point of 0.8 for SPA showed 82.6% (CI95% 65.0-100.0%) sensitivity and 40.6% (CI95% 23.0-58.2%) specificity.**

Conclusion: **The SPA presented weak agreement with the methods of nutritional assessment, as well as low specificity, and could not be recommended as a marker of nutritional status, despite the fact that the lowest values for SPA were found in malnourished patients.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:480-487)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4816

Key words: *Nutritional stattus assessment. Bioelectrical impedance analysis. Phase angle. Surgical patients.*

Correspondence: Elisabeth Wazlawik.
Universidade Federal de Santa Catarina.
Campus Universitário. Trindade.
SCCP: 88040-970 Florianópolis. Brazil.
E-mail: wazlawik@ccs.ufsc.br

Recibido: 19-V-2010.
Aceptado: 21-VII-2010.

CONCORDANCIA Y ASOCIACIÓN ENTRE EL ÁNGULO DE FASE Y LOS PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

Resumen

Introducción y objetivos: **Evaluar la concordancia y asociación entre el ángulo de fase (AF) y los parámetros del estado nutricional en pacientes quirúrgicos.**

Métodos: **Se desarrolló un estudio de sección transversal con 98 pacientes admitidos para una cirugía gastrointestinal o de hernia. Se evaluó el riesgo y el estado nutricional a través del Rastreo de Riesgo Nutricional 2002 (RRN 2002), la Valoración Global Subjetiva (VGS), el Índice de Masa Corporal (IMC) y el Recuento Total de Linfocitos (RTL). Estos métodos fueron comparados con la media del AF estandarizado (AFE) obtenido por medio del Análisis de Impedancia Bioeléctrica (AIB). Los Análisis estadísticos incluyeron el coeficiente *kappa*, el test *t* Student, el test de Mann-Whitney, y la construcción de la Curva ROC.**

Resultados: **La concordancia *kappa* más alta se obtuvo entre el AFE y el VGS (0,27; CI95% 0,06-0,48). Los pacientes desnutridos diagnosticados por el RRN 2002, VGS y el RTL, tuvieron una media estadística de AFE significativamente menor comparado con aquellos que estaban bien nutridos. Un punto de corte del 0.8 para un AFE mostró 82,6% (CI95% 65,0-100,0%) de sensibilidad y 40,6% (CI95% 23,0-58,2%) de especificidad.**

Conclusión: **El AFE presentó una concordancia débil con los métodos de evaluación nutricional, así como una baja especificidad y no pudo ser recomendado como un indicador del estado nutricional, a pesar de que los valores más bajos del AFE fueron encontrados en pacientes desnutridos.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:480-487)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4816

Palabras clave: *Evaluación del estado nutricional. Análisis por impedancia bioeléctrica. Ángulo de fase. Pacientes quirúrgicos.*

Abbreviations

BCM: Body Cell Mass.
BIA: Bioelectrical Impedance Analysis.
BMI: Body Mass Index.
NRS 2002: Nutritional Risk Screening 2002.
PA: Phase Angle.
R: Resistance.
ROC curve: Receiver Operating Characteristic Curve.
SGA: Subjective Global Assessment.
SGA A: Well-nourished according to Subjective Global Assessment.
SGA B: Suspected or moderate malnutrition according to Subjective Global Assessment.
SGA C: Severe malnutrition according to Subjective Global Assessment.
SPA: Standardized Phase Angle.
TLC: Total Lymphocytes Count.
UFSC: Federal University of Santa Catarina.
Xc: Reactance.

Introduction

Hospital malnutrition has become a concern and a challenge throughout the world,[1,2,3] since it has numerous negative consequences including increased morbidity and mortality, extended hospitalization, and, in addition, increased costs for the health care system.[3,4] Hospital malnutrition is related to both a higher frequency and higher severity of post-operative complications,[5] especially following surgery of the digestive tract.[6]

The application of a method to detect malnutrition has been made difficult by the absence of a universally accepted criterion for its identification.[5] At present, there is no gold-standard method to identify patients with malnutrition or at nutritional risk.[6]

Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a sensitive, reliable, safe and inexpensive method[4-6] that is rarely used for the determination of nutritional status.[7] This method may overcome some limitations presented by other methods by incorporating both functional and morphological assessment.[6] BIA measures body component resistance (R) and reactance (Xc) by recording a voltage drop in applied current.[7] Resistance is related to the water content in the tissues, while reactance is the resistive effect produced by the tissue interfaces and cell membranes.[7,8]

The phase angle (PA), is calculated directly from R and Xc, so it reflects the relative contributions of fluid (R) and cell membranes (Xc).[7,9] This measure has a number of advantages, such as independence from regression equations,[10] and the fact that it can be calculated even in situations in which it is not possible to estimate the body composition.[7,8] Furthermore, it can be performed even in patients in whom the current weight and height cannot be measured.[6,11] Thus, interest in comparing the PA with other methods used in the nutritional assessment of hospitalized patients is clearly justified, in order to obtain evidence on its performance as an indicator of nutritional status.

The aim of this study was to evaluate the utility of standardized PA (SPA) in the determination of the nutritional status of surgical patients by investigating the agreement, as well as the association between SPA and nutritional status diagnosed by Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002), Subjective Global Assessment (SGA), Body Mass Index (BMI) and Total Lymphocytes Count (TLC).

Materials and methods

Patients and procedure

This was a cross-sectional study, carried out between March and August 2007 with patients of both sexes, aged ≥ 18 years and admitted for elective gastrointestinal surgery or for hernia repair, hospitalized in Surgical Clinic 1 at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

Patients who were admitted for bariatric surgery, those fitted with pacemakers, pregnant women, those who were breastfeeding or those presenting difficulty in engaging with the interviewer for data collection were excluded from the study. The following variables were assessed in all patients: sex, age, main diagnosis and associated diseases.

The study was approved by the Committee for Ethics in Research in Humans at UFSC and, prior to data collection, each participant signed a term of free and informed consent.

Nutritional assessment

Nutritional status was evaluated during the preoperative period by the same investigator, according to NRS 2002, SGA, BMI, TLC and SPA.

Nutritional Risk Screening 2002

The NRS 2002 was performed according to the recommendations set forth by Kondrup et al.[12] Nutritional risk was through two components: impaired nutritional status and disease severity. Nutritional status was determined from three variables: BMI, recent weight loss, and food intake during the week before admission, taking into account the worst indicator. The disease severity was analyzed as an indicator of metabolic stress and increased nutritional requirements. A score between 1 and 3 was given according to the recommendations for each component. Patients with a total score of three or more (when the age of the patient was ≥ 70 years, a value of one was added to the total score) were considered at nutritional risk.

Subjective Global Assessment

The SGA was carried out using the protocol developed by Detsky et al.[13] This relies on the patient's history regarding weight loss, dietary intake, gastrointestinal symptoms, functional capacity, and physical signs of malnutrition (loss of subcutaneous fat or muscle mass, oedema, ascites). Patients were classified as well nourished (A), moderately or suspected of being malnourished (B) or severely malnourished (C). For the purpose of statistical analysis, patients were grouped in well-nourished (SGA A) and malnourished (SGA B and C).

Body Mass Index

The BMI was calculated as: current weight (kg)/ height^2 (m)[14] and classified according to World Health Organization.[14,15] Subjects were grouped in well-nourished (BMI ≥ 18.5 kg/m^2) and malnourished (BMI < 18.5 kg/m^2) patients.

Total Lymphocytes Count

The TLC was analyzed automatically by an ABX PENTRA 120 automated haematological analyser (Kyoto, Japan). The TLC value (units per mm^3) was obtained from the medical records of each patient, considering the cut-off points described by Blackburn & Thornton.[16] The patients were grouped in well-nourished (lymphocytes ≥ 1,200 mm^3) and malnourished (lymphocytes < 1,200 mm^3) for the purposes of statistical analysis.

Phase Angle

Tetrapolar BIA was performed using a calibrated Biodynamics portable apparatus, model 310e (Seattle, WA, USA), which applies a current of 800 μA at a single frequency of 50 kHz. The measurements were made early in the morning, with patients fasting for at least 4 h. BIA was conducted while patients were lying supine on a bed, with legs apart and arms not touching the torso. Those who were able to urinate were asked to do so before the measurements were carried out. The examination procedures, as well as control of other variables affecting the validity, reproducibility and precision of the measurements were carried out according to standards of the National Institutes of Health.[17] Resistance (R) and reactance (Xc) were directly measured in ohms, with a single assessment being made of each. The phase angle was calculated using the following equation: [arc tangent (Xc /R)] x (180/π).

Before employing the PA as a nutritional parameter, it was first standardized using the reference values for sex and age of a Swiss population,[18] since there are still no published data for the Brazilian population. The SPA was calculated from the equation: [(observed PA-mean PA for sex and age)/standard deviation of PA for sex and age], where a SPA < 0.8 was considered as an indicator of malnutrition.[6]

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Stata, version 9.0 for Windows (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Results are expressed as mean ± standard deviation. Association among the categorical variables was determined with Fisher's test. The agreement between SPA and NRS 2002, SGA, BMI and TLC in the diagnosis of malnutrition was investigated using the kappa coefficient, with the following criteria being applied in the interpretation of values: $k \leq 0.20$ (poor agreement); $0.21 \leq k \leq 0.40$ (weak agreement); $0.41 \leq k \leq 0.60$ (moderate agreement); $0.61 \leq k \leq 0.80$ (good agreement); $k > 0.80$ (very good agreement).[19]

Quantitative variables with normal distributions were analyzed with Student's *t* test and non-parametric variables were analyzed with the Mann-Whitney test to compare SPA values according to the categories of NRS 2002, SGA, BMI and TLC. A level of significance of $p < 0.05$ was used.

The sensitivity and specificity of cut-off points for the PA were analyzed by constructing a ROC (Receiver Operator Characteristic) curve, considering the SGA as the reference method.

Results

During the data collection period, 98 of 416 patients admitted to the clinic were enrolled in the study, following the pre-specified eligibility criteria. The main reason for the exclusions was the high number of patients admitted for surgical procedures other than those included in this study (gastrointestinal or hernia repair).

These 98 patients were aged between 20 and 85 years (46.3 ± 13.6 yr). Men had a higher mean age (49.3 ± 13.5 yr) than women (44.8 ± 13.5 yr). Table I presents the general characteristics of the patients. Women comprised 67.3% of the sample, and the majority of the sample consisted of adults (84.7%). According to the main diagnosis, women predominantly presented benign diseases of the pancreas or biliary tract (74.2%), while amongst men the most common conditions were gastrointestinal cancer (25%) and abdominal hernia (31.3%). Two-thirds of all patients did not present any associated disease.

Table II shows the nutritional risk and the nutritional status of the patients, according to NRS 2002, SGA, BMI, TCL and SPA. The prevalence of nutritional risk and malnutrition in the whole sample varied markedly according to the method used, as follows: 27.5% (NRS 2002), 29.6% (SGA), 4.1% (BMI), 11.5% (TLC) and

Table I
Socio-demographic and clinical characteristics of the patients, by sex (n = 98)

Variable	N (%)	Men		Women		p-value[a]
		N	(%)	N	(%)	
N patients	98 (100.0)	32	(32.7)	66	(67.3)	< 0.001
Age (years)						0.6
< 60	83 (84.7)	26	(81.3)	57	(86.4)	
≥ 60	15 (15.3)	6	(18.8)	9	(13.6)	
Main diagnosis						< 0.001
Gastrointestinal cancer	14 (14.3)	8	(25.0)	6	(9.1)	
Benign disease of the pancreas or biliary tract	60 (61.2)	11	(34.4)	49	(74.2)	
Benign disease of the oesophagus	10 (10.2)	3	(9.4)	7	(10.6)	
Abdominal hernia	14 (14.3)	10	(31.3)	4	(6.1)	
Associated diseases						1.0
No	65 (66.3)	21	(65.6)	44	(66.7)	
Yes	33 (33.7)	11	(34.4)	22	(33.3)	

[a]Fisher's exact test for association with sex.

23.5% (SPA). There was no difference by sex in the prevalence of malnutrition based on these methods. According to SGA, 18.4% of the patients presented moderate malnutrition or suspected malnutrition and 11.2% severe malnutrition. With regard to BMI, 3.1% of the patients exhibited mild thinness (BMI 17.0-18.49 kg/m^2) and 1.0% moderate thinness (BMI 16.0-16.99 kg/m^2). In relation to TLC, 7.7% presented moderate malnutrition and 3.9% severe malnutrition. It should be noted that TLC values were unavailable for 20 patients, so this parameter was analyzed in 78 individuals only.

Table II
Nutritional status of the patients according to Nutritional Risk Screening (NRS 2002), Subjective Global Assessment (SGA), Body Mass Index (BMI), Total Lymphocytes Count (TLC) and standardized phase angle (SPA), according to sex (n = 98)

Variable	N (%)	Men		Women		p-value[a]
		N	(%)	N	(%)	
NRS 2002						0.3
< 3	71 (72.5)	21	(65.6)	50	(75.8)	
≥ 3	27 (27.5)	11	(34.4)	16	(24.2)	
SGA						0.8
A	69 (70.4)	22	(68.8)	47	(71.2)	
B + C	29 (29.6)	10	(31.3)	19	(28.8)	
BMI (kg/m^2)						0.3
≥ 25	53 (54.1)	14	(43.8)	39	(59.1)	
18.5-24.99	41 (41.8)	16	(50.0)	25	(37.9)	
< 18.5	4 (4.1)	2	(6.3)	2	(3.0)	
TLC[b] (mm^3)						1.0
≥ 1,200	69 (88.5)	24	(88.9)	45	(88.2)	
< 1,200	9 (11.5)	3	(11.1)	6	(11.8)	
SPA						0.8
≥ 0.8	75 (76.5)	24	(75.0)	51	(77.3)	
< 0.8	23 (23.5)	8	(25.0)	15	(22.7)	

NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002: NRS 2002 < 3 normal nutrition; NRS 2002 ≥ 3: nutritional risk; SGA, Subjective Global Assessment: SGA A: normal nutrition; SGA B + C malnutrition; BMI, Body Mass Index: BMI ≥ 18 kg/m^2: normal nutrition; BMI < 18.5 kg/m^2 malnutrition; TLC; Total Lymphocytes Count TLC ≥ 1,200 mm^3: normal nutrition; TLC < 1,200 mm^3: malnutrition; SPA, Standardized Phase Angle: SPA ≥ 0.8: normal nutrition and SPA < 0.8 malnutrition.
[a]Fisher's exact test for association with sex.
[b]There were 20 values ignored for this variable.

Table III
Agreement between the standardized phase angle (SPA) and Nutritional Risk Screening (NRS 2002), Subjective Global Assessment (SGA), Body Mass Index (BMI) and Total Lymphocytes Count (TLC), in diagnosing malnutrition, according to sex (n = 98)

Definition criteria for malnutrition	*Kappa coefficient (CI[a])*		
	Total	*Men*	*Women*
NRS 2002 ≥ 3	0.25 (0.04-0.46)	0.33 (-0.01-0.68)	0.20 (-0.06-0.046)
SGA B + C	0.27 (0.06-0.48)	0.39 (0.04-0.73)	0.21 (-0.04-0.47)
BMI < 18.5 kg/m^2	0.01 (-0.13-0.14)	0.11 (-0.21-0.43)	-0.06 (-0.13-0.02)
TLC < 1,200 mm^3[b]	0.22 (-0.02-0.46)	0.29 (-0.11-0.69)	0.19 (-0.10-0.47)

NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002: NRS 2002 ≥ 3: nutritional risk; SGA, Subjective Global Assessment: SGA B + C: malnutrition; BMI, Body Mass Index: BMI < 18.5 kg/m^2: malnutrition; TLC, Total Lymphocytes Count: TLC < 1,200 mm^3: malnutrition; SPA, Standardized Phase Angle: SPA < 0.8: malnutrition.
[a]95% confidence interval.
[b]There were 20 values ignored for this variable.

The agreement between the SPA and NRS 2002, SGA, BMI and TLC in the diagnosis of malnutrition is shown in table III. The results show poor to weak agreements. The highest (weak) agreement was found between SPA and SGA (0.27; CI95% 0.06-0.48), followed by NRS 2002 and TLC [(0.25; CI95% 0.04-0.46) and (0.22; CI95% -0.02-0.46), respectively]. The lowest (poor) agreement was seen between SPA and BMI (0.01; CI95% -0.13-0.14). Men presented weak agreement between SPA and NRS 2002, SGA and TLC [(0.33; CI95% -0.01-0.68), (0.39; CI95% 0.04-0.73) and (0.29; CI95% -0.11-0.69), respectively]. Meanwhile, among women only the SGA presented weak agreement with SPA (0.21; CI95% -0.04-0.47).

Table IV shows the mean values for SPA according to categories of nutritional status based on parameters of nutritional status assessment. Malnourished patients diagnosed by NRS 2002, SGA and TLC had a significantly lower mean SPA (-0.7, -0.7 and -1.0, respectively) as compared to those who were well-nourished (0.0, 0.0 and -0.2, respectively). Men who were malnourished according to NRS 2002, SGA and TLC had significantly lower mean SPA than well-nourished men. Among women, just those diagnosed as malnourished by NRS 2002 had significantly lower mean SPA values than the well-nourished women.

The cut-off point of 0.8 for standardized phase angle presented a sensitivity of 82.6% (CI95% 65.0-100.0%) and a specificity of 40.6% (CI95% 23.0-58.2) (fig. 1).

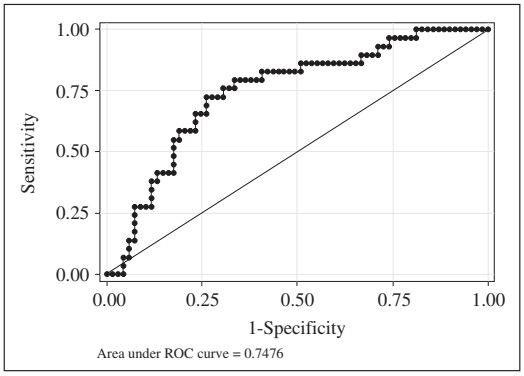


Fig. 1.—ROC (Receiver Operating Characteristic) curve for the best cut-off point of the phase angle for malnutrition, using SGA as the reference method (n = 98).

Discussion

The importance of the phase angle (PA) is evident in many clinical situations.[20] The PA, as a predictor of body cell mass (BCM), has been evaluated as a marker of nutritional status in adults and children,[10,21,22] making it relevant to investigate whether lower values for PA could be interpreted as malnutrition,[11] as proposed in our study.

We found a percentage of 23.5% of malnourishment by means of standardized PA (SPA), while in another study the prevalence of malnutrition was 73.9%.[6] Other work has shown that in patients undergoing elective gastrointestinal surgery, for whom a cut-off point of PA < 5 was considered, the prevalence of malnutrition was 18.5%.[23] It should be noted that it is difficult to assess such patients due to the lack of reference values for this parameter.[24] As a result, different cut-off points have been used for the diagnosis of malnutrition in each study, which in turn makes it difficult to compare the results of different studies.

The most notable agreement in the diagnosis of malnutrition, although still weak, was found between SPA and SGA (0.27), with this being greater amongst men than women. The study by Barbosa-Silva and colleagues [23] reported an agreement of 0.39 between PA and SGA, which was similar (0.33) to that obtained in a study conducted in patients with advanced colorectal cancer.[25]

In our study, malnutrition defined by a SPA below 0.8 did not show good agreement with the methods investigated. The higher agreement found between

Table IV
Mean values of the standardized phase angle (SPA) according to the classes of nutritional status diagnosed by Nutritional Risk Screening (NRS 2002), Subjective Global Assessment (SGA), Body mass index (BMI) and Total Lymphocytes Count (TLC), according to sex (n = 98)

Method	PA (whole sample)		p-Value	PA (men)		p-Value	PA (women)	
	Mean	(CI[a])		Mean	(CI[a])		Mean	(CI[a])
NRS 2002			0.001[b]			0,03[b]		
< 3	0.0	(-0.2-0.3)		0.0	(-0.4-0.4)		0.0	(-0.3-0.3)
≥ 3	-0.7	(-1.2-0.2)		-0.9	(-1.9-0.0)		-0.6	(-1.2-0.0)
SGA			0.001[b]			0.002[b]		
A	0.0	(-0.2-0.3)		0.1	(-0.4-0.6)		0.0	(-0.3-0.3)
B + C	-0.7	(-1.1-0.4)		-1.2	(-1.8-0.6)		-0.5	(-0.9-0.1)
BMI (kg/m^2)			0.2[c]			0.3[c]		
≥ 18.5	-0.2	(-0.4-0.1)		-0.2	(-0.7-0.2)		-0.1	(-0.4-0.1)
< 18.5	-0.8	(-2.1-0.4)		-1.2	(-10.0-8.4)		-0.5	(-4.4-3.5)
TLC[d] (mm^3)			0.03c			0.02c		
≥ 1,200	-0.2	(-0.4-0.1)		-0.1	(-0.6-0.4)		-0.2	(-0.5-0.1)
< 1,200	-1.0	(-2.0-0.1)		-1.8	(-4.7-1.1)		-0.7	(-1.8-0.5)

NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002: NRS 2002 < 3 normal nutrition; NRS 2002 ≥ 3: nutritional risk; SGA, Subjective Global Assessment: SGA A: normal nutrition; SGA B + C malnutrition; BMI, Body Mass Index: BMI ≥ 18 kg/m^2: normal nutrition; BMI < 18.5 kg/m^2 malnutrition; TLC; Total Lymphocytes Count TLC ≥ 1,200 mm^3: normal nutrition; TLC < 1,200 mm^3: malnutrition; SPA, Standardized Phase Angle:
[a]95% confidence interval.
[b]Student's *t*-test for comparison of values between categories for independent variables.
[c]Mann-Whitney test for comparison of values between categories for independent variables.
[d]There were 20 values ignored for this variable.

SPA and SGA might be explained by the fact that SGA is associated with abnormal tissue structure as well as loss of body mass, and that these altered electrical tissue properties are not detected by the other methods.[6,9,11] In addition, both techniques have revealed a prognostic function in previous work in the literature. SGA predicted complications related to nutritional status in numerous populations of hospitalized patients, including surgical patients.[5,13] The PA, in turn, was described as a prognostic index for complications in patients undergoing elective gastrointestinal surgery,[6] as well as for patients on haemodialysis,[20,21] on peritoneal dialysis,[26] with cancer,[7] with cirrhosis[28] and who were HIV+ (human immunodeficiency virus positive).[29] However, it has been questioned whether SGA and PA are indicators of the severity of disease merely because of their relationship with malnutrition.[21] Thus, other studies should seek to determine whether SGA and the PA represent wider indicators of general health or simply nutritional markers.

The lowest value for agreement was found between SPA and BMI. This result was probably due to the elements of BIA, such as PA, and anthropometric markers, such as BMI, that express different aspects and stages of nutritional deficiency. According to Edefonti et al.,[30] BIA is more sensitive than anthropometry in detecting changes in body composition, and consequently cases of malnutrition may be identified at an earlier stage using this method. This is supported by the fact that in patients with tumours of the head and neck, with normal BMI, the PA was reduced before the appearance of ostensible signs of cachexia and weight loss.[31]

Considering the distribution of the mean values of SPA according to the classes of nutritional status of patients diagnosed by the investigated methods, a decrease in the mean SPA values became apparent in malnourished patients, with a significant difference in relation to patients identified as well-nourished by NRS 2002, SGA and TLC. Among women, this difference in mean SPA was seen only for categories of NRS 2002. These results could be associated with a large number of the male patients having malignant gastrointestinal tumours, while women presented a higher proportion of benign pancreatic or biliary tract disease.

To our knowledge this is the first study to show an association between the PA and TLC and with the screening instrument NRS 2002. In relation to TLC, although this was determined in a smaller number of patients, the difference in mean SPA values between

malnourished and well-nourished patients might be explained by the effect on this marker of non-nutritional conditions, such as the presence of an underlying disease. As a result we cannot state with certainty that the PA is indicating the patients' nutritional status exclusively. SPA decreased significantly with poor nutritional status, according to SGA and NRS 2002, indicating the ability of PA to detect changes in nutritional status prior to any alteration in anthropometrical measurements. With regard to the SGA, this finding had been previously shown in other studies.[9,23,25] Meanwhile, although our study did not find significant differences in mean SPA values between patients diagnosed as malnourished and well-nourished by BMI, a study conducted in surgical patients,[24] one in patients with benign gastrointestinal disease[9] and another performed in patients undergoing haemodialysis,[21] reported that the mean PA was significantly lower in patients with a lower BMI, when compared to those a with higher BMI.

The lower mean SPA values observed in malnourished patients may indicate its tendency to reflect a compromised nutritional status. According to Maggiore and colleagues,[21] BIA parameters, including the PA, tend to be altered in the presence of severe malnutrition resulting from various pathological states. In this way, although the PA did not present good agreement with methods of assessment of nutritional status, our findings do suggest the capacity of BIA, through the PA, to detect changes in nutritional status.

A specific cut-off level of PA that would help in the assessment of hospitalized patients and to identify if patients are either well-nourished or malnourished remains unavailable. Therefore, it is necessary to choose a cut-off point that closely matches the sensitivity and specificity of the traditional nutritional tests. In the present study, this goal was achieved by evaluating PA against SGA.

The use of SPA, in the present study, in diagnosing malnutrition showed greater sensitivity than specificity. According to Barbosa-Silva et al.,[23] the cut-off point of 5 for both sexes exhibited sensitivity of 31% and 47%, and specificity of 97% and 94% for men and women, respectively. In patients undergoing haemodialysis, the relationship between SGA and the quartiles for PA, when analysis was limited to the lower quartile, presented a sensitivity of 67% and a specificity of 78%.[21]

In our study, considering the cut-off point of 0.8 for SPA, we could not find simultaneously high levels of sensitivity and specificity. The cut-off point for SPA that showed the best result for the whole sample was 0.63 (72.4% sensitivity and 68.1% specificity).

Overall, it is difficult to provide a complete explanation of the results found since the biological significance of the PA has yet to be thoroughly elucidated.[6,21,26] One explanation that might be considered is that PA and SGA capture different aspects of nutritional status and, thus, they should be used as complementary tests to each other in nutritional assessment.[25]

The limitations of the present investigation include the size of the sample, which was relatively small, and the fact that it was composed of a specific group of patients, thereby restricting the generalization of the findings. It has been suggested that the direct bioimpedance measures (R, Xc and PA) vary depending on age, gender and body mass characteristics of the study population.[17] Nevertheless, the use of the SPA, in the present study, was important in order to make the values comparable with different populations. In addition, the *k* test performed better in men than women suggesting that different cut-off points for each sex would result in better findings.

Considering that treatment should maintain or lead to a gain of BCM, as a metabolically active component of the lean tissue,[10] PA may be a useful parameter to assess the effectiveness of nutritional therapy.[8]

In conclusion, the SPA presented a weak agreement with the methods of nutritional assessment investigated, as well as low specificity, and could not be recommended as a marker of nutritional status according to our results, despite the fact that the lowest values for SPA were found in malnourished patients.

These data will need to be corroborated by future studies for a more complete understanding of the exact value of PA as an indicator of nutritional status, as well as for monitoring dietary interventions. Finally, it is necessary to produce reference values for different populations.

Acknowledgements

The authors are grateful to Professor Francisco de Assis Guedes de Vasconcelos, for the loan of the Bioelectrical Impedance apparatus, and the Post-Graduate Program in Nutrition of the Federal University of Santa Catarina. We thank the patients and staff of the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina. Financial support was obtained through the Fundo de Incentivo a Pesquisa of the Federal University of Santa Catarina-FUNPESQUISA, and a scholarship from the Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina-FAPESC (Prêmio Mérito Universitário, call for applications n 05/2006).

Statement of authorship: LS was responsible for the conception and design of the study, the collection and interpretation of data, and drafted and wrote the manuscript. EW was responsible for the conception, design and coordination of the study, and interpretation of data, and also helped with drafting and revision of the manuscript. JLB carried out the analysis and interpretation of data, and helped to draft and revise the manuscript. TRC carried out the interpretation of data and revision of the manuscript. LMN carried out the interpretation of data and revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-80.
2. Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19: 823-5.
3. Beghetto MG, Luft CV, Mello ED, Polanczyk CA. Accuracy of nutritional assessment tools for predicting adverse hospital outcomes. *Nutr Hosp* 2009; 24 (1): 56-62.
4. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563-72.
5. Kuzu MA, Terzioglu H, Genc V, Erkek AB, Ozban M, Sonyurek P et al. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World J Surg* 2006; 30: 378-90.
6. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 2005; 24: 830-8.
7. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1634-8.
8. Mika C, Herpertz-Dahlmann B, Heer M, Holtkamp K. Improvement of nutritional status as assessed by multifrequency bia during 15 weeks of refeeding in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Nutr* 2004; 134: 3026-30.
9. Norman K, Smoliner C, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. British Journal of *Nutrition* 2008; 100: 590-595.
10. Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1035-9.
11. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 311-7.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-36.
13. Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
14. WHO-World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995, 452 p.
15. WHO-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 1998, 276 p.
16. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1103-15.
17. NIH-National Institutes of Health. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S524-32.
18. Kyle UG, Genton L, Karsegard VL, Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. Percentiles (10, 25, 75 and 90th) for phase angle (PhA), determined by bioelectrical impedance (BIA), in 2740 healthy adults aged 20-75 yr. *Clin Nutr* 2004; 23:758.
19. Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a Glance. London: Blackwell science; 2000, p. 138.
20. Scheuneman L, Wazlawik E, Trindade EBSM. Aplicação do ângulo de fase na prática clínica nutricional. *Rev Bras Nutr Clin* 2008; 23 (4): 292-297.
21. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA et al. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-8.
22. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; 66: 2054-60.
23. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; 19: 422-6.
24. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 49-52.
25. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition Journal* 2008; 7: 19.
26. Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: S53-6.
27. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16: 120-4.
28. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 509-16.
29. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 496-501.
30. Edefonti A, Picca M, Damiani B, Garavaglia R, Loi S, Ardissino G et al. Prevalence of malnutrition assessed by bioimpedance analysis and anthropometry in children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 172-9.
31. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Terroba MC, Cabezas G, Cuellar L. Tissue electric properties in head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 7-10.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):488-494
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Determination of temperature variation during the individual steps of the production of hospital diets of modified consistency

T. H. Monteiro[1], R. De Souza Santos[1], C. Cremonezi Japur[1] and M. Neves Campanelli Marçal Vieira[2]

[1]*Nutrition and Metabolism of Medical School of Ribeirão Preto. Department of Internal Medicine. University of São Paulo. Brazil.*
[2]*Nutrition and Metabolism of Medical School of Ribeirão Preto. Department of Pediatrics. University of São Paulo. Brazil.*

Abstract

Background & aim: **Many disease outbreaks of food origin are caused by foods prepared in Food Service and Nutrition Units of hospitals, affecting hospitalized patients who, in most cases, are immunocompromised and therefore at a higher risk of severe worsening of their clinical status. The aim of this study was to determine the variations in temperature and the time-temperature factor of hospital diets.**

Methods: **The time and temperature for the preparation of 4 diets of modified consistency were determined on 5 nonconsecutive days in a hospital Diet and Nutrition Unit at the end of preparation and during the maintenance period, portioning and distribution at 3 sites, i.e., the first, the middle and the last to receive the diets.**

Results and discussion: **All foods reached an adequate temperature at the end of cooking, but temperature varied significantly from the maintenance period to the final distribution, characterizing critical periods for microorganism proliferation. During holding, temperatures that presented a risk were reached by 16.7% of the meats and 59% of the salads of the general diet, by 16.7% of the garnishes in the bland diet and by 20% of the meats and garnishes in the viscous diet. The same occurred at the end of distribution for 100% of the hot samples and of the salads and for 61% of the desserts. None of the preparations remained at risk temperature for a time exceeding that established by law.**

Conclusion: **The exposure to inadequate temperature did not last long enough to pose risks to the patient.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:488-494)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4679

Key words: *Time-temperature factor. Critical control points. Hospital diets.*

Correspondence: Thais H. Monteiro.
Department of Internal Medicine.
Faculty of Medicine of Ribeirão Preto. University of São Paulo.
14048-900 Ribeirão Preto, SP, Brazil.
E-mail: thais_nutriusp@yahoo.com.br

Recibido: 4-I-2010.
1.ª Revisión: 8-II-2010.
Aceptado: 22-II-2010.

DETERMINACIÓN DE LAS VARIACIONES DE TEMPERATURA DURANTE LOS DISTINTOS PASOS DE LA PRODUCCIÓN DE LAS DIETAS DEL HOSPITAL CON MODIFICACIÓN EN LA CONSISTENCIA

Resumen

Antecedentes y objetivos: **muchas epidemias de origen alimentario están causadas por alimentos preparados en las unidades de alimentación y nutrición de los hospitales y afectan a pacientes hospitalizados que, en su mayoría, están inmunodeprimidos y presentan, por lo tanto, un mayor riesgo de empeoramiento grave de su estado clínico. El objetivo de este estudio fue determinar las variaciones en la temperatura y el factor tiempo-temperatura en las dietas de los hospitales.**

Métodos: **se determinó el tiempo y la temperatura de preparación de 4 dietas de consistencia modificada durante 5 días consecutivos en una Unidad de alimentación y nutrición, al final de la preparación y durante el periodo de mantenimiento, racionamiento y distribución en 3 sitios, es decir, el primer sitio en recibir la dieta, el intermedio y el último.**

Resultados y discusión: **todos los alimentos alcanzaron una temperatura adecuada al final de su preparación, pero la temperatura varió significativamente desde su periodo de mantenimiento hasta su distribución final, caracterizando periodos críticos para la proliferación de microorganismos. Durante su almacenamiento, las temperaturas que representaron un riesgo se dieron en el 16,7% de las carnes y el 59% de las ensaladas de la dieta general, en el 16,7% de las guarniciones de la dieta blanda y en el 20% de las carnes y las guarniciones de la dieta viscosa. Lo mismo ocurrió al final de la distribución en el 100% de las muestras calientes y de las ensaladas y en el 61% de los postres. Ninguna de las preparaciones permaneció a una temperatura de riesgo durante un tiempo que excediese el tiempo establecido por ley.**

Conclusión: **La exposición a una temperatura inadecuada no fue lo suficientemente prolongada para presentar un riesgo para el paciente.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:488-494)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4679

Palabras clave: *Factor tiempo-temperatura. Puntos de control críticos. Dietas hospitalarias.*

Abbreviations

FNU: Food Service and Nutrition Units.

CVS-6: Center of Sanitary Vigilance of the State Health Secretariat.

Introduction

Many disease outbreaks of food origin are caused by foods prepared in Food Service and Nutrition Units (FNU) of hospitals.[1] These diseases are particularly important because they affect hospitalized patients who, in most cases, are immunocompromised and therefore at a higher risk of severe worsening of their clinical status due to the ingestion of contaminated foods compared to healthy individuals.[2] About 50% of the infections occurring in hospitalized patients are caused by pathogens that colonize the gastrointestinal tract. Nevertheless, little importance is attributed to food as the source of microorganisms that can cause hospital infections.[3]

In order to be a safe source of maintenance and recovery of health, food must be processed within a system of stage control, using materials of good quality, satisfactory hygienic-sanitary conditions and proper storage and transportation. When these conditions are not met, food may possibly become a source of disease.[4]

An indispensable procedure for the control of food quality is the adoption of the Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP), whose objective is to identify and prevent sites, situations and actions involving hazards of food contamination by pathogens with consequent proliferation.[5] According to Oliveira et al.,[6] the implantation of the HACCP system during the stages of food processing for hospital diets results in a significant improvement of their microbiological quality.

Among the tools used by the HACCP for the identification and prevention of contamination is the control of food temperature, which is considered to be a critical control point. Several pathogenic microorganisms may multiply in food that is not kept at an appropriate temperature. Thus, depending on the microbiological load present in food and on the nutritional status of an individual, the contaminated food may provoke clinical manifestations ranging from mild symptoms that resolve spontaneously within a few hours such as nausea, vomiting and diarrhea to more severe and potentially fatal disorders such as botulism, salmonellosis and hepatitis A.[7]

According to the Judicial Directive CVS-6/99 of the Center of Sanitary Vigilance of the State Health Secretariat,[8] which is currently in effect in the state of São Paulo, hot foods are safe when they are kept at 65ºC or more for a maximum of 12 hours, at 60ºC for 6 hours, or below 60ºC for 3 hours, and cold foods are adequate when kept at a maximum of 10ºC for up to 4 hours or between 10 to 21ºC for up to 2 hours. By controlling the temperature and time of food processing, maintenance and distribution, improved food quality can be obtained and the risks of outbreaks of foodborne disease can be minimized.[9]

On this basis, the objective of the present study was to determine the variation in temperature at the end of preparation and during the maintenance, portioning and distribution of hospital diets of modified consistency, and the adequacy of the time-temperature factor throughout the process, with the identification of critical control points for the management of quality related to the monitoring of temperature.

Materials and methods

The study was conducted at a Food and Nutrition Unit (FNU) of the University Hospital of Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. The measurements of meal handling time and temperature were made in the area of general production responsible for the general diet, and in the dietary area responsible for the bland, viscous and liquid diets. The preparations were assessed individually for each diet and are presented in table I, which lists the menu to be distributed for lunch.

Temperature was measured with an Incoterm insertion thermometer, model 9790. The technique for the measurement of food temperature was based on the recommendations of the International Association of Milk, Food and Environmental Sanitarians,[10] which determine the geometrical center as the point where the highest temperature of a food is recorded during cooling and the lowest temperature is recorded during heat-

Table I
Standard menu of the diets

Diet	*General*	*Bland*	*Viscous*	*Liquid*
Preparations	Rice	Rice	Rice	Soup
	Beans	Beans	Beans	Dessert
	Meat	Meat	Meat	
	Garnish	Garnish	Garnish	
	Salad	Dessert	Dessert	
	Dessert			

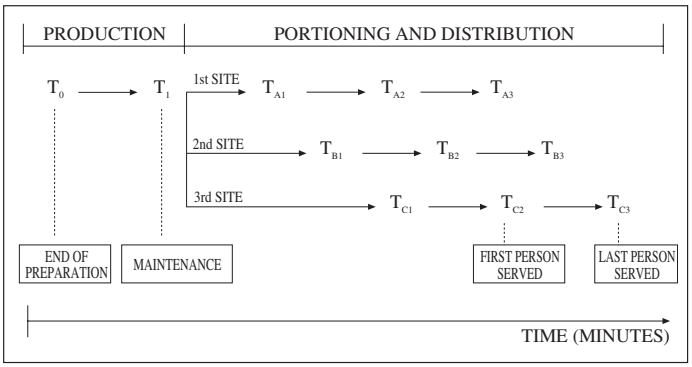


Fig. 1.—Study design. T_0: End of preparation; T_1: beginning of the maintenance period; T_{A1}: beginning of portioning for the first site; T_{A2}: first dish to be distributed at the first site; T_{A3}: last dish to be distributed at the first site; T_{B1}: beginning of portioning for the site at half the time of distribution; T_{B2}: first dish to be distributed at half the time of distribution; T_{B3}: last dish to be distributed at half the time of distribution; TC1: beginning of portioning for the last site; T_{C2}: first dish to be distributed at the last site; T_{C3}: last dish to be distributed at the last site.

ing. The rod of the sensor was disinfected with 70% alcohol between the measurements of the different preparations. Temperature and time of measurement were recorded simultaneously.

Temperature and time were recorded at three stages of the production process. First, immediately at the end of preparation (corresponding to T_0 temperature), then during the maintenance period (T_1), corresponding to the mean time elapsed between the end of preparation and the beginning of distribution, and at the beginning of distribution, when the foods were duly portioned in an appropriate place in the FNU according to previous clinical prescription. Three different sites of destination of the portioned meals were considered (A, B and C): A, first site where distribution was started; B, site that received the meals at half the total time of distribution, and C, last site of meal destination. During the portioning stage, data were collected at the time when portioning was performed in the FNU for site A (T_{A1}), site B (T_{B1}), and site C (T_{C1}), and then at the end of distribution when the meal reached the patient, with two additional times being considered, i.e., the time when the first patient received the meal (T_{A2}, T_{B2} and T_{C2}) and the time when the last patient received it (T_{A3}, T_{B3} and T_{C3}). The measurements were made in triplicate for each time point and type of modified diet during 5 non-consecutive days. Figure 1 illustrates the design of the study.

The evaluation of the variation in temperature between stages was stratified in order to identify the periods during which the temperature decreased or increased for hot and cold foods, respectively. The following stages were analyzed: T_0 to T_1, T_0 to $T_{A1\text{-}B1\text{-}C1}$, T_0 to $T_{A2\text{-}B2\text{-}C2}$, $T_{A1\text{-}B1\text{-}C1}$ to $T_{A2\text{-}B2\text{-}C2}$, $T_{A1\text{-}B1\text{-}C1}$ to $T_{A3\text{-}B3\text{-}C3}$, $T_{A2\text{-}B2\text{-}C2}$ to $T_{A3\text{-}B3\text{-}C3}$, and T_0 to $T_{A3\text{-}B3\text{-}C3}$.

The total duration of the process, in minutes, was calculated on the basis of the variation in mean time between T_0 and T_3 for each of sites A, B and C. The adequacy of the time-temperature factor was calculated as established by the Judicial Directive CVS-6/99.[8] Thus, the minimum temperature considered to be adequate for T_0 was 74ºC, 70ºC for 2 minutes or 65ºC for 15 minutes in the geometric center of a hot food. The temperature considered to be adequate for the holding, portioning and distribution steps was a minimum of 65ºC for a maximum of 12 hours (720 minutes), a minimum of 60ºC for 6 hours (360 minutes) or a value below 60ºC for 3 hours (180 minutes) in the geometrical center of hot foods. For cold foods, the adequate temperature was considered to be a maximum of 10ºC for a maximum time of 4 hours (240 minutes) or a value between 10 and 21ºC for 2 hours (120 minutes) in the geometrical center.

Methodology similar to that for foods was used for the measurement of the temperature of the water in the thermal containers used to hold the foods before they are distributed. Water temperature was measured on five non-consecutive days at the time when the first foods were stored in the container for later distribution. It should be pointed out that not all foods were packed in these containers due to insufficient size of the latter.

Data were analyzed statistically by the mixed effect linear regression model (random and fixed effects), with the level of significance set at $p < 0.05$ regarding temperature variation between processes. The analysis was carried out using the PROC MIXED feature of the SAS® 9 software.[11]

Results

The number of temperature measurements performed in all foods of all diets by the end of the 5 days of collection was 180 for the production stage, 270 for the portioning stage, and 1.620 for the distribution stage, for a total of 2.070 determinations.

During the first stage (T_0 to T_1), except for meat which suffered variation in all diets, only rice and the garnish of the bland and viscous diets and the beans of the bland diet suffered a reduction of temperature. During the last stage (T_2 to T_3), between the beginning and the end of distribution, there was little or no variation in temperature, with a significant change only occurring in rice and beans in some diets. The liquid diet did not vary in temperature during any of the stages cited above.

During all the other stages, many foods underwent a significant variation in temperature. During the stages

Table II
Foods with variation in temperature ($p < 0.05$) according to stage for each diet of modified consistency

Stage of temperature determination	*Process*	*Foods with variation in temperature ($p < 0.05$)*			
		General	*Bland*	*Viscous*	*Liquid*
From the end of preparation to the beginning of holding	T_0[a] to T_1[b]	M[e]	R[d], B[c], M, G[f]	R, M, G	–
From end of preparation to the beginning of portioning	T_0 to T_{A1}[g]	R, B, M, G, Sa[h], De[j]	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	De
	T_0 to T_{B1}[k]	R, B, M, G, Sa, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	De
	T_0 to T_{C1}[l]	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	De
From end of preparation to the beginning of distribution	T_0 to T_{A2}[m]	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_0 to T_{B2}[n]	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_0 to T_{C2}[o]	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De
From the beginning of portioning to the beginning of distribution	T_{A1} to T_{A2}	R, B, M, G, Sa	R, B, M, G	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_{B1} to T_{B2}	R, B, G	R, B, M, G	R, B, M, G, De	Sp
	T_{C1} to T_{C2}	R, B, G	R, B, M, G	R, B, M, G	–
From the beginning of portioning to the end of distribution	T_{A1} to T_{A3}[p]	R, B, M, G, Sa	R, B, M, G	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_{B1} to T_{B3}[q]	R, B, M, G	R, B, M, G	R, B, M, G, De	Sp
	T_{C1} to T_{C3}[r]	R, B, M, G, Sa	R, B, M, G	R, B, M, G	Sp
From the beginning to the end of distribution	T_{A2} to T_{A3}	R	B	R, B	–
	T_{B2} to T_{B3}	R	–	R	–
	T_{C2} to T_{C3}	-	–	R	–
Total process From the end of preparation to the end of distribution	T_0 to T_{A3}	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_0 to T_{B3}	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De
	T_0 to T_{C3}	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	R, B, M, G, De	Sp, De

[a]End of preparation; [b]beginning of the maintenance period; [c]meat; [d]rice; [e]beans; [f]garnish; [g]beginning of portioning for the first site; [h]salad; [j]dessert; [k]beginning of portioning for the site at half the time of distribution; [l]beginning of portioning for the last site; [m]first dish to be distributed at the first site; [n]first dish to be distributed at half the time of distribution; [o]first dish to be distributed at the last site;[p]last dish to be distributed at the first site; [q] last dish to be distributed at half the time of distribution; [r]last dish to be distributed at the last site.

from T_0 to T_2 and from T_0 to T_3, except for salad in the general diet, all the foods of all diets underwent a significant change of temperature. From stage T_1 to T_2 and T_1 to T_3, the foods that predominantly showed a significant variation in temperature were rice, beans and garnish in the general diet, rice, beans, meat and garnish in the bland and viscous diets, and soup in the liquid diet. Table II lists the foods with a significant variation in temperature during the preparation, maintenance, portioning and distribution stages ($p < 0.05$).

Mean variation in temperature and mean duration of the process evaluated from the end of preparation to the end of distribution for each food in each diet are listed in table III. The foods that suffered the greatest reduction of temperature were those with the longest holding times, such as rice and garnish of the bland diet, meat of the general diet, and rice, chopped meat and garnish of the viscous diet.

At the end of the preparation, all foods of all diets were at a temperature of more than 74ºC, except for soup in the liquid diet. However, the temperature of the soup was above 65ºC, with the period of more than 15 minutes at this temperature being respected. Starting during the distribution stages, all hot foods were below 60ºC, but none of them exceeded the maximum tolerated time of 360 minutes at this temperature. The minimum and maximum waiting times were 124 and 231 minutes.

Among the cold foods, only salad exceeded 21ºC during a holding time ranging from 140 to 145 minutes. In contrast, dessert remained at temperatures ranging from 10ºC to 21ºC in all diets. However, dessert did exceed the maximum tolerable time of 120 minutes within this temperature range, with maximum holding times of 172 and 286 minutes.

During holding, temperatures that presented a risk were reached by 16.7% of the meats and 59% of the salads of the general diet, by 16.7% of the garnishes in the bland diet and by 20% of the meats and garnishes in the viscous diet. The same occurred at the end of distribution for 100% of the hot samples and of the salads and for 61% of the desserts. For all foods of all diets tested, the greatest variation in temperature during the period from holding to final distribution caused these stages of the production process to be of great importance as critical control points. The mean temperature of the water in the thermal containers used to hold the foods waiting for distribution was 66.9ºC.

Discussion

In the present study, all foods suffered significant variations in temperature considering the whole process, except for the salad of the general diet. At the

Table III
Variation in time and temperature from the end of preparation to the end of distribution at three sites according to food and to a diet of modified consitency

Food	Process	General Diet		Bland Diet		Viscous Diet		Liquid Diet	
		T_0[a]-T_3[b](ºC)	Duration (minutes)	T_0-T_3(ºC)	Duration (minutes)	T_0-T_3(ºC)	Duration (minutes)	T_0-T_3(ºC)	Duration (minutes)
Rice	T_0 to T_{A3}[c]	82.4 (7.4)-37.8 (1.8)	138.8 (16.8)	90.6 (7.5)-33.6 (1.3)	209.8 (6.7)	87.4 (4.7)-36.2 (1.3)	214.2 (7.9)	–	–
	T_0 to T_{B3}[d]	82.4 (7.4)-39.5 (3.5)	140.6 (18.1)	90.6 (7.5)-37.7 (2.9)	203.0 (8.7)	87.4 (4.7)-39.7 (2.0)	200.0 (11.1)	–	–
	T_0 to T_{C3}[e]	82.4 (7.4)-38.0 (2.7)	155.8 (22.7)	90.6 (7.5)-38.2 (1.5)	221.0 (5.1)	87.4 (4.7)-40.0 (2.9)	222.5 (4.1)	–	–
Beans	T_0 to T_{A3}	85.0 (8.0)-35.0 (2.1)	129.0 (33.1)	83.2 (8.1)-31.8 (1.5)	172.8 (31.6)	83.2 (8.1)-33.4 (1.1)	179.2 (31.9)	–	–
	T_0 to T_{B3}	85.0 (8.0)-37.3 (3.1)	130.8 (29.2)	83.2 (8.1)-34.5 (1.5)	166.0 (23.0)	83.2 (8.1)-36.5 (0.7)	165.0 (25.8)	–	–
	T_0 to T_{C3}	85.0 (8.0)-34.7 (2.2)	138.5 (33.4)	83.2 (8.1)-33.7 (0.5)	183.5 (36.8)	83.2 (8.1)-35.2 (2.2)	187.5 (36.4)	–	–
Meat	T_0 to T_{A3}	78.6 (11.1)-36.4 (2.6)	186.8 (38.5)	82.0 (9.7)-32.8 (3.1)	130.8 (25.2)	87.0 (8.0)-34.4 (1.3)	172.2 (26.9)	–	–
	T_0 to T_{B3}	78.6 (11.1)-39.5 (5.9)	188.6 (36.4)	82.0 (9.7)-34.3 (1.0)	124.0 (29.5)	87.0 (8.0)-37.2 (1.3)	158.0 (28.6)	–	–
	T_0 to T_{C3}	78.6 (11.1)-33.7 (2.5)	213.3 (32.9)	82.0 (9.7)-37.5 (2.6)	148.5 (32.3)	87.0 (8.0)-36.0 (1.4)	181.3 (33.0)	–	–
Garnish	T_0 to T_{A3}	78.2 (7.0)-35.6 (1.1)	147.4 (30.3)	79.6 (11.7)-32.0 (1.6)	217.4 (9.6)	74.2 (11.3)-34.2 (1.3)	218.8 (15.1)	–	–
	T_0 to T_{B3}	78.2 (7.0)-37.1 (4.0)	149.2 (26.8)	79.6 (11.7)-35.4 (1.1)	210.6 (19.9)	74.2 (11.3)-36.7 (3.2)	204.6 (22.3)	–	–
	T_0 to T_{C3}	78.2 (7.0)-36.0 (1.8)	162.8 (33.3)	79.6 (11.7)-35.5 (1.3)	231.0 (17.2)	74.2 (11.3)-36.7 (4.0)	230.0 (19.9)	–	–
Salad	T_0 to T_{A3}	23.8 (1.9)-22.4 (2.4)	139.8 (49.9)	–	–	–	–	–	–
	T_0 to T_{B3}	23.8 (1.9)-24.5 (0.9)	141.6 (47.1)	–	–	–	–	–	–
	T_0 to T_{C3}	23.8 (1.9)-22.5 (1.9)	145.3 (52.9)	–	–	–	–	–	–
Dessert	T_0 to T_{A3}	16.8 (3.2)-21.4 (3.6)	171.6 (53.4)	16.8 (3.2)-22.0 (3.2)	197.5 (2.1)	16.2 (5.0)-22.6 (2.5)	199.0 (20.7)	10.0 (1.0)-25.8 (8.1)	280.0 (12,7)
	T_0 to T_{B3}	16.8 (3.2)-21.9 (3.6)	173.4 (46.1)	16.8 (3.2)-22.2 (2.2)	186.5 (4.9)	16.2 (5.0)-23.5 (2.0)	191.0 (6.1)	10.0 (1.0)-20.9 (2.6)	264,5 (6,4)
	T_0 to T_{C3}	16.8 (3.2)-20.5 (3.7)	182.0 (57.9)	16.8 (3.2)-21.7 (2.2)	213.0 (1.0)	16.2 (5.0)-22.0 (2.2)	225.5 (12.0)	10.0 (1.0)-20.2 (4.5)	286,5 (2,1)
Soup	T_0 to T_{A3}	–	–	–	–	–	–	69.6 (8.8)-32.8 (7.4)	173,0 (41,1)
	T_0 to T_{B3}	–	–	–	–	–	–	69.6 (8.8)-39.5 (4.1)	166,0 (20,4)
	T_0 to T_{C3}	–	–	–	–	–	–	69.6 (8.8)-46.5 (12.1)	197,3 (23,4)

[a]End of preparation; [b]end of distribution; [c] last dish to be distributed at the first site; [d]last dish to be distributed at the half time of distribution; [e]last dish to be distributed at the final site. Data are reported as mean (standard deviation).

end of preparation, all foods reached the recommended temperatures, except the salad of the general diet which in general was 3.8ºC above the temperature recommended. All foods of the general, viscous and liquid diets suffered variations in temperature from the end of preparation to the beginning of portioning, whereas this occurred only for the dessert of the liquid diet.

The foods continued to vary considerably in temperature during the stage from the end of preparation to the beginning of distribution, including the soup of the liquid diet, which had not shown an important fall in temperature up to this stage, and with the exception of the salad of the general diet, which remained at an inadequate temperature. All foods of all diets suffered variations in temperature during the stage from the beginning of portioning to the beginning of distribution, whereas this occurred only for rice and beans between the beginning and the end of distribution. At the end of the process, all hot foods had suffered a reduction of temperature (reaching less than 40ºC), whereas the cold foods had become warmer (reaching more than 20ºC).

Ehiri et al.[12] and Rosa et al.,[13] like in the present study, also observed the temperatures at the end of cooking were adequate (reached from 70 to 89ºC), whereas during holding until the end of distribution all hot foods lost heat (reached from 39 to 54ºC) and cold foods reached a higher temperature, in analysis of 120 meals prepared at home[12] and in meat preparations in schools.[13] During the time of distribution of hot preparations in self-service restaurants, temperature was inadequate for 33.3% of the meals,[14] and around 25.0% were below 60ºC,[15] and some products such as fried fish and chicken were exposed to ambient temperature for prolonged periods of time (about 2 hours), and meats and garnishes were also at temperatures of less than 60ºC on both heated counters[16]. Including, Silva et al[17] noted that the school diets not submitted to reheating at the time of distribution presented temperatures of less than 50ºC.

Inadequate food temperatures can favor the development and proliferation of bacteria such as *S. aureus, Listeria, Yersinia,* and *Salmonella* and of anaerobic microorganisms, possibly causing foodborne disease outbreaks.[7,18-21] Even if these foods reach the correct temperature during preparation, according to Rosa et al[13], heat destroys in part or in full the bacterial flora but does not have a residual effect, i.e., once its action ends, recontamination and/or microorganism multiplication may occur. For this reason, products submitted to heat treatment should be consumed immediately.

The possible reasons for the undesired variation in temperature throughout the process of production of

most foods, both cold and hot, were: an insufficient number of thermal containers holding the preparations during the stages of maintenance, portioning and distribution, their inadequate temperature and/or delay in the delivery of the meal.[7] In the present study, the mean water temperature of the thermal distribution containers was found to be 66.9ºC, a value below the 80°C recommended by the CVS-6 Judicial Directive[8]. Although in the present study the calculated time-temperature factor was not considered inadequate to the point of causing the proliferation of microorganisms according to the recommended by the sanitary health agencies,[8] it is possible to state that time may have contributed to this variation in temperature.

Regarding the limitations of the present study, some variables could not be controlled. At the end of preparation, the diets were divided into small portions and packaged in different places from the holding period to the time of distribution, a fact that caused different variations in temperature at each site. For example, foods placed in their own pans underwent a greater variation in temperature than those placed in the thermal container. Also, in the containers in which a smaller amount of food was placed the foods underwent a greater variation compared to the containers with larger amounts, and the food lying on the surface presented a much greater variation than the food in the middle and at the bottom of the container. In parallel, the thermometer used for the measurements took 1 to 3 minutes to correctly determine the temperature of the food and since all the preparations of 4 different diets were evaluated at the same time, it was not possible to determine the temperature of all foods simultaneously, with a delay of a few minutes between measurements.

Additionally, hospitalized patients usually have less appetite[22] and a preconceived notion of dissatisfaction with hospital meals,[23] thus, the temperature of the meal is strongly associated with its degree of acceptance.[23-26] Since we did not measure the sensory quality of the foods, we cannot make any comment about this important parameter.

In conclusion, the evaluation of the various stages of production revealed that, for hot foods, the cooking temperature was adequate in all determinations, but was followed by a significant fall during the subsequent stages (holding and distribution). For cold foods, the temperature was inadequate from the very beginning of evaluation. However, the time-temperature factor was adequate for all foods evaluated, i.e., the exposure to inadequate temperature did not last long enough to pose risks to the patient.

The determination and recording of time and temperature in different steps of meal production at a particular service may help in detecting the problems related to the risk of pathological microorganisms proliferation in that specific service, in order to propose more efficient corrective acts to avoid foodborne diseases in patients from the corresponding Hospital Food Service and Nutrition Unit.

Acknowledgements

Each author has participated sufficiently, intellectually and practically, in the work. Specifically we wish to thank the nutritionists ALC da Silva, L Bizari and VC Gallo for collaboration with data collection, and the Center of Quantitative Methods (CEMEQ), Faculty of Medicine of Ribeirão Preto-University of São Paulo, for statistical assistance.

References

1. Bryan FL. Hazard analysis critical control point approach: epidemiological rationale application to foodservice operations. *J Environ Health* 1981; 44 (1): 7-14.
2. Buccheri C, Casuccio A, Giammanco S, Giammanco M, La Guardia M, Mammina C. Food safety in hospital: knowledge, attitudes and practices of nursing staff of two hospitals in Sicily, Italy. *BMC Health Serv Res* 2007; 7 (45): 1-11.
3. Schooter RA, Faier MC, Cooke EM, Breaden AL, O'Farrell SM. Isolation of *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella* from food in hospital, canteens and schools. *Lancet* 1971; 2 (7721): 390-392.
4. Youn S, Sneed J. Implementation of HACCP and prerequisite programs in school foodservice. *J Am Diet Assoc* 2003; 103 (1): 55-60.
5. Jacxsens J, Kussaga J, Luning PA, Van der Spiegel M, Devlieghere F, Uyttendale M. A microbial assessment scheme to measure microbial performance of food safety management systems. *Int J Food Microbiol* 2009 (In Press). Doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.02.018
6. Oliveira MH, Bonelli R, Aidoo KE, Batista RV. Microbiological quality of reconstituted enteral formulations used in hospitals. *Nutr* 2000; 16 (9): 729-733.
7. Réglier-Poupet H, Parain C, Beauvais R, Descamps P, Gillet H, Le Peron JY, Berche P, Ferroni A. Evaluation of the quality of hospital food from the kitchen to the patient. *J Hosp Infect* 2005; 59: 131-137.
8. Brasil: Portaria n° 6 de 10 de março de 1999. Regulamento técnico sobre os parâmetros e critérios para o controle higiênico-sanitário em estabelecimentos de alimentos. *Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo* 1999, Diário Oficial da União, Poder Executivo.
9. Sousa CL, Campos GD. Condições higiênico sanitárias de uma dieta hospitalar. *Rev Nutr* 2003; 16 (1): 127-134.
10. International Association of Milk, Food and Environmental Sanitarians: Guia de procedimentos para implantação do método de análise de perigos e pontos críticos de controle. 1997 São Paulo.
11. SAS Institute Inc. *SAS/STAT®* User's Guide. Version 9.1. 1999 Cary, NC: SAS Institute Inc.
12. Ehiri JE, Azubuike MC, Ubbaonu CN, Anyanwu EC, Ibe KM, Ogbonna MO. Critical control points of complementary food preparation and handling in eastern Nigeria. *Bull World Health Org* 2001; 79 (5): 423-435.
13. Rosa MS, Negreiros SRF, Seabra LMJ, Stamford TLM. Monitoramento de tempo e temperatura de distribuição de preparações à base de carne em escolas municipais de Natal (RN), Brasil. *Rev Nutr* 2008; 21 (1): 21-28.
14. Storck CR, Dias MAMF. Monitoramento da temperatura de preparações quentes e frias em restaurantes self-service na zona urbana de Santa Maria. *Rev Nutr Pauta* 2003; 59: 30-34.
15. Chesca AC, Caetano AM, Leite APC, Polveiro AM, Terra AD, Lyra FS, Zaidan MCC, Okura MH. Avaliação das temperaturas de pistas frias e pistas quentes em restaurantes da cidade de Uberaba, MG. *Higien Aliment* 2001; 15 (87): 38-43.
16. Brugalli A, Pinto JM, Tondo EC. Análise de perigos e pontos críticos de controle para garantir a segurança alimentar em restaurante da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. *Higien Aliment* 2000; 14 (72): 53-59.

17. Silva C, Germano MIS, Germano PML. Avaliação das condições higiênico-sanitárias da merenda escolar. *Higien Aliment* 2000; 14 (71): 24-31.
18. Graham JC, Lanser S, Bignardi G, Pedler S, Hollyoak V. Hospital-acquired listeriosis. *J Hosp Infect* 2002; 51: 136-139.
19. Mason BW, Williams N, Salmon RL, Lewis A, Price J, Johnston KM, Trott RM. Outbreak of *Salmonella indiana* associated with egg mayonnaise sandwiches at an acute NHS hospital. *CDPH* 2001; 4: 300-304.
20. Slutsker L, Villarino ME, Jarvis WR, Goulding J. Foodborne disease prevention in healthcare facilities. In: Bennet JV, Brachman PS, editors. *Hosp Infect* 4th edition. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998: 333-341.
21. Dryden MS, Keyworth N, Gabb R, Stein K. Asymptomatic foodhandlers as the source of nosocomial salmonellosis. *J Hosp Infect* 1994; 28: 195-208.
22. Stanga Z, Zurflüh Y, Roselli M, Sterchi AB, Tanner B, Knecht G. Hospital food: a survey of patient´s perceptions. *Clin Nutr* 2003; 23 (3): 241-246.
23. Yabuta CY, Cardoso E, Isosak M. Dieta hipossódica: aceitação por pacientes internados em hospital especializado em cardiologia. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21 (1): 33-37.
24. González Molero I, Olveira Fuster G, Liébana MI, Oliva L, Laínez López M, Muñoz Aguilar A. Influence of temperature on food intake in hospitalized patients. *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 54-59.
25. Wright OR, Connelly LB, Capra S. Consumer evaluation of hospital foodservice quality: an empirical investigation. *IJHCQA* 2006; 19 (2-3): 181-194.
26. O'hara PA, Harper DW, Kangas M, Dubeau J, Borsutzky C, Lemire N. Taste, temperature, and presentation predict satisfaction with foodservices in a Canadian continuing-care hospital. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (4): 401-405.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):495-500
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Dynamics of the components of energy intake between Spanish and Mexican preschool children: energy density and food volume in two contexts

F. Capdevila[1], B. Vizmanos[2], J. Escribano[1], R. Closa[1], L. Martínez-Lomeli[2] and F. Márquez-Sandoval[2]

[1]Unidad de Pediatría. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Rovira i Virgili. Reus. España. [2]UDG-CA-454. Laboratorio de Evaluación del Estado Nutricio. Departamento de Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil. División de Disciplinas Clínicas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Jalisco. México.

Abstract

Objective: **To determine the differences in the dynamics of dietary energy density (ED), food volume (FV) and energy intake (EI) between two groups of healthy children, in normal conditions, from Spain and Mexico.**

Methods: **Crossectional study which analyses the habitual diet of two healthy children groups, 1-4 years old, from Reus (Spain, n = 203) and Guadalajara (Mexico, n = 147). Dietary intake was assessed using the 24-hour recall. Anthropometric data were also obtained. We estimated Z-score of weight, height and BMI, and EI (kcal/day), ED (kcal/g), FV (g/day), EI/kg body weight (kcal/kg/day) and FV/kg body weight (g/kg/day).**

Results: **The Spanish children consumed significantly more cereals ($p < 0.05$), vegetables, meat, fish and eggs than the Mexican children ($p < 0.001$), while the latter consumed significantly more sweets ($p < 0.001$). The mean EI/kg body weight was 107.7 ± 36.2 kcal/kg/day in the children from Reus, and 102.4 ± 38.8 kcal/kg/day in the children from Guadalajara, without significant differences. While the ED was significantly higher ($p < 0.001$) in the Spanish sample (1.41 ± 0.35 kcal/g) that in the Mexican one (1.19 ± 0.37 kcal/g), we observed the contrary on FV per kilogram of weight: it was significantly ($p < 0.001$) greater in Mexicans (91.0 ± 36.1 g/kg/day) than in Spanish (79.5 ± 27.5 g/kg/day).**

Conclusion: **In two populations with different contexts, the balance between energy intake and energy requirements is achieved in different ways, allowing energy intake per unit of weight and growth to be adequate. Future studies are needed to clarify the factors of a possible alteration of this equilibrium through time, in such a way, that it would probably contribute to the development of overweight and obesity in several environments.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:495-500)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4595

Key words: *Energy intake. Preschool children. Diet. Cross cultural comparison.*

Correspondence: Barbara Vizmanos Lamotte.
Laboratorio de Evaluación del Estado Nutricio.
Departamento de Reproducción Humana, Crecimiento y Desarrollo Infantil. División de Disciplinas Clínicas.
Centro Universitario de Ciencias de la Salud.
Universidad de Guadalajara.
Hospital No. 320, primera planta.
C.P. 44280 Guadalajara, México.
E-mail: bvizmanos@yahoo.com.mx

Recibido: 11-IX-2009.
1.ª Revisión: 12-XI-2009.
Aceptado: 5-III-2010.

DINÁMICA DE LOS COMPONENTES DE LA INGESTA ENERGÉTICA ENTRE NIÑOS PREESCOLARES DE ESPAÑA Y MÉXICO: DENSIDAD ENERGÉTICA Y VOLUMEN ALIMENTARIO EN DOS CONTEXTOS

Resumen

Objetivo: **Determinar las diferencias en la dinámica de la densidad energética (DE), volumen de alimentos (FV) e ingesta energética (IE), entre dos grupos de niños sanos, en condiciones de vida habitual, de España y México.**

Metodología: **Estudio transversal que analiza la dieta habitual de niños sanos, entre 1-4 años, originarios de Reus (España, n = 203) y Guadalajara (México, n = 147). La ingesta dietética fue evaluada con el recordatorio de 24 horas. Se valoraron algunos parámetros antropométricos. Se calculó puntuación-Z para el peso, talla e IMC, y la IE (kcal/día), DE (kcal/g), FV (g/día), IE/kg de peso corporal (kcal/kg/día) y FV/kg de peso corporal (g/kg/día).**

Resultados: **Los niños españoles presentaron una mayor ingesta de cereales ($p < 0,05$), verduras, carne, pescado y huevo, que los mexicanos ($p < 0,001$), mientras que estos últimos tuvieron una mayor ingesta de azúcares ($p < 0,001$). La media de IE/kg de peso fue de 107,7 ± 36,2 kcal/kg/día en niños de Reus, y 102,4 ± 38,8 kcal/kg/día en niños de Guadalajara, sin diferencias significativas. Mientras la DE fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los españoles (1,41 ± 0,35 kcal/g) que en los mexicanos (1,19 ± 0,37 kcal/g), observamos lo contrario en FV/kg de peso: este fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los niños mexicanos (91,0 ± 36,1 g/kg/día) que en los españoles (79,5 ± 27,5 g/kg/día).**

Conclusión: **En dos poblaciones con contextos diferentes, el equilibrio de la IE se logra por diferentes vías, permitiendo un aporte energético por unidad de peso y crecimiento adecuados. Se precisan futuros estudios que aclaren los factores mediante los cuales este equilibrio se altera a través del tiempo, y que quizá, contribuye al desarrollo de sobrepeso u obesidad, en diversos entornos.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:495-500)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4595

Palabras clave: *Ingesta energética. Niños preescolares. Dieta. Comparación transcultural.*

Abbreviations

BMI: Body mass index.
ED: Energy density.
EI: Energy intake.
FV: Food volume.

Introduction

The mechanisms by which human beings adequate their energy intake (EI) from food to cope with their energy requirements have been the point of interest of several studies. These mechanisms are surely affected by physiological, emotional and environmental factors. One of these factors is represented by food intake and its components: energy density (ED) and volume of food consumed. There is also, the influence of the nutrients from where energy is obtained (fats, proteins and carbohydrates) on EI. The interaction between all of them allows achieving an EI according to the requirements of each individual, although it is not clear how and to what extent human beings can regulate these factors.[1]

The conclusions of previous studies who have analyzed these interactions differ so far, due to the different conditions in which they were applied. It seems that adults, in *ad libitum* conditions,[2,3] tend to consume an almost constant food volume (FV), so the ED of the food becomes the main factor that influences the total EI.[4] Other studies, on the other hand, support the hypothesis that young children have a greater capacity to regulate the amount of food that they consume, thus adjusting the energy contribution and adapting it to their somatic needs and the variations in the ED of the diet.[5,6]

Nowadays, however, there is an abundance of food, and this adaptive mechanism of taking the maximum energy from food can lead to an energy imbalance, favouring the increase in body weight.[7,8] This takes part in the phenomenon of nutritional transition in developed and developing countries,[9,10] where the prevalence of obesity in adults and children is reaching alarming proportions and becoming an important health issue. Although various studies suggest that this increase in the prevalence of obesity is closely related to sedentarism and, therefore, to a decrease in energy expenditure,[11] it is also certain that in some countries the daily EI has also increased considerably.[12]

So far, the effect of FV and ED on EI has been evaluated with intervention studies which have controlled one of them.[13,14] However, there is not too much information available about what happens in children in "normal" conditions,[15] put in other words, with spontaneous intakes and with no controlled intervention of the amount of food consumed, nor on the energy density of the diet, to identify the habitual dynamics or processes that produce different adequacy inside this system.[16]

In addition, foods that have a high ED are often more palatable than those with a high water content and lower ED. Therefore, it is also important to know which are the main food groups where energy is obtained, according to a certain context.

In this study, we aim to determine the diet characteristics, energy and nutritional intake of two groups of apparently healthy children living in normal conditions, with different food systems —preschool children from Reus (Spain) and Guadalajara (Mexico)—, in order to analyse the habitual dynamics between ED and FV in these samples, to achieve the recommended daily EI.

Materials and methods

This study was conducted from 2003 to 2004, with a sample consisting of a group of healthy non hospitalised children, aged between 1 and 4.5 years old. We selected those children with a birthweight greater than 2,500 g and who had no disease that might interfere in any way in their growth, development or nutrition. The children from Guadalajara (Mexico) (n = 147) were included at random from those who attended routine review at the *Hospital General de Occidente*. The children from Reus (Spain) (n = 203) were randomly recruited from several nursery schools in this same city. The children whose mothers (or the people in charge of looking after them most of the time) did not speak the local languages were not included in the study.

Dietary intake was assessed using the 24-hour recall method. During the interviews, a photograph album showing standard dishes in which the food has been previously weighed was used to help in the quantification of food consumption. Some foods were measured in units (e. g. pieces of fruit of different varieties and sizes) and others were measured using previously established measures (glass, spoonful, teaspoonful, etc.) and different portion sizes. To evaluate the amount of some ingredients (such as the oil used to prepare the meals), we used tables showing the amounts used in standard recipes as a reference value.

We obtained the intake values of each one of the foods (grams/day), which were subsequently grouped in the following categories:

- Meat, fish and eggs: all sorts of meat, cold meats and viscera, fish, shellfish and eggs.
- Dairy products: milk, yoghurt and other fermented products, cheeses and dairy desserts.
- Visible fat: oil, butter, margarine, lard.
- Cereals: pasta, bread, breakfast cereals, pastries, flour, etc.
- Vegetables: greens, roots, tubers and pulses.
- Fruit.
- Sweets: sugar, chocolate, sweets, honey and sweet drinks.

In order to estimate the nutritional content of the intake, we used the INSERM-ISTNA and Mataix food composition tables.[17,18] For the most commonly consumed Mexican foods, we also used the table for the Chemical Composition and Nutritional Value of the Most Frequently Consumed Foods in Mexico.[19] These tables were used to quantify the daily intake of energy and macronutrients.

Body weight was determined using a scale (Seca) with 0.1 kg precision. The height was measured with a stadiometer (Seca) with precision of 0.1 cm.

We estimated EI (kcal/day), total FV (g/day), ED of the diet (kcal/g), EI per unit of body weight (kcal/kg/day), FV per unit of body weight (g/kg/day) and the percentage of the total energy provided by each macronutrient. Body Mass Index (BMI = weight (kg)/height^2 (m)) was also calculated. The Z scores of weight and height variables were determined according to the standard values of the two countries.[20,21] In order to analyse if anthropometric measures of the studied populations were different from those of each reference table, the mean of Z scores was compared. The Z scores for BMI were also calculated with respect to Spanish standard values,[20] as there are no BMI Mexican reference tables.

All ethical principles were observed according to the Research Committees and Declaration of Helsinki being in force at the moment of the study.

For statistical analysis, we used the statistical package SPSS 10.0 for Windows (Chicago, Inc. 1999). Student t-test was used to study the differences between the two countries regarding the variables analysed. The 2-sided level of significance was set at $p < 0.05$. The results of the variables are presented as mean (standard deviation).

Results

Table I shows some general characteristics of the studied children. It can be seen that the two groups of children are comparable in terms of age. The mean weight of the Spanish children is significantly greater ($p < 0.05$) than that of the Mexicans, and height is also somewhat greater, although in this case the difference is not significant ($p = 0.053$). Mean BMI is similar in children from both countries.

Table I
Characteristics of the sample

	Reus	*Guadalajara*	*p between countries*
N	203	147	
Age (years)	2.86 (1.08)*	2.74 (1.06)	0.302
Weight (kg)	14.75 (3.40)	13.92 (2.72)	**0.017**
Height (cm)	94.14 (10.28)	91.95 (9.98)	0.053
BMI (kg/m^2)	16.57 (2.00)	16.60 (2.11)	0.896

*Data expressed as mean (standard deviation).
BMI = Body Mass Index.
p value calculated with Student t-test.

Table II
Z-score of the anthropometric values

	Reus	*Guadalajara*	*p between countries*
Z-score of weight with Spanish reference values	0.54 (1.15)*	0.35 (1.23)	0.139
Z-score of weight with Mexican reference values	0.94 (1.67)	0.65 (1.64)	0.107
Z-score of height with Spanish reference values	1.08 (1.56)	0.88 (1.85)	0.275
Z-score of height with Mexican reference values	1.03 (1.55)	0.80 (1.86)	0.209
Z-score of BMI with Spanish reference values	-0.15 (1.45)	-0.19 (1.60)	0.808

*Data expressed as mean (standard deviation).
BMI = Body Mass Index.
p value calculated with Student t-test.

When comparing Z scores of weight and height variables between Spanish and Mexican children according to both of their reference values (table II), neither of them showed significant differences between the two groups studied. BMI Z scores of both groups compared with the Spanish references (in the absence of availability of Mexican tables, as said before), did not showed significant differences either.

Table III shows the results obtained from the comparison of the EI, FV and ED of the diet, between Spanish and Mexican children. The mean EI of the Spanish sample is significantly greater ($p < 0.01$) than that of Mexicans. The same is observed when comparing the diet's ED of the two countries, since this variable is significantly greater in the case of Spanish children's diet ($p < 0.001$). On the other hand, the volume of food consumed is significantly greater in the Mexican children studied ($p < 0.01$).

Table III
Energy intake, energy density of the diet and food volume consumed

	Reus	*Guadalajara*	*p between countries*
Energy intake (kcal/day)	1,542.67 (464.03)*	1,389.92 (484.97)	**0.003**
Energy density (kcal/g)	1.41 (0.35)	1.19 (0.37)	**< 0.001**
Food volume (g/day)	1,112.97 (286.07)	1,217.84 (402.61)	**0.005**

*Data expressed as mean (standard deviation).
p value calculated with Student t-test.

Table IV
Energy intake and food volume as a function of body weight

	Reus	*Guadalajara*	*p between countries*
Energy intake per unit of body weight (kcal/kg/day)	107.72 (36.20)*	102.40 (38.84)	0.197
Food volume per unit of body weight (g/kg/day)	79.47 (27.48)	91.00 (36.10)	**< 0.001**

*Data expressed as mean (standard deviation).
p value calculated with Student t-test.

Table IV shows the EI and the FV for these children, expressed in each case per unit of body weight. The EI relative to weight is slightly greater in children from Reus, although the difference is not significant. The FV per kg of weight, however, is significantly greater ($p < 0.001$) in children from Guadalajara.

Table V
Percentage of total energy provided by each macronutrient

	Reus	*Guadalajara*	*p between countries*
Proteins (%)	16.86 (3.25)*	16.88 (9.73)	0.978
Lipids (%)	36.85 (8.32)	34.86 (10.27)	**0.044**
Saturated fatty acids (%)	14.67 (4.27)	13.69 (5.02)	**0.049**
Monounsaturated fatty acids (%)	17.61 (5.79)	14.26 (5.74)	**< 0.001**
Polyunsaturated fatty acids (%)	4.55 (1.44)	6.86 (4.15)	**< 0.001**
Carbohydrates (%)	45.77 (9.09)	47.61 (10.92)	0.085

*Data expressed as mean (standard deviation).
p value calculated with Student t-test.

Regarding nutritional balance (table V), there were noticeable differences between both groups concerning fat distribution and also, fat subtypes. The contribution of fats to EI is 36.85% in the Spanish children and slightly lower in the Mexican children at about 35% ($p = 0.044$ between both countries). The percentage of total energy provided by saturated fatty acids is slightly higher in the Spanish sample (14.7% *vs* 13.7%, $p = 0.049$). In addition, in children from the Mediterranean city of Reus, monounsaturated fatty acids provided 17.6% of energy, in comparison to 14.3% in the children from Guadalajara ($p < 0.001$ between both countries). In the Mexican children, however, polyunsaturated fatty acids provide a significantly higher percentage of EI than in the Spanish sample ($p < 0.001$).

The percentage of total energy provided by proteins is very similar in both countries (about 16.9%). The percentages of energy provided by carbohydrates are 47.6% in the Mexican children and 45.8% in the Spanish ones, though the difference is not statistically significant.

Figure 1 shows the mean consumption of the main food groups in both countries. Spanish children have a significantly greater consumption of meat, fish and eggs group ($p < 0.001$ between both countries) and they also consume more vegetables ($p < 0.001$) and cereals ($p < 0.05$) than their Mexican counterparts. On the other hand, children from Guadalajara have a much higher consumption of sweets ($p < 0.001$). In both cases, there is considerable variability in the consumption of this latter food group. The intake of dairy products is similar in the children from both countries, as well as the intake of fruit and visible fat.

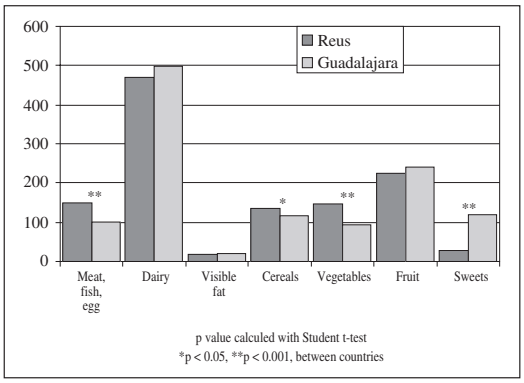


Fig. 1.—Daily intake (g/day) of the main food groups.

Discussion

The present study is the first in our knowledge that compares different components of EI between Spanish and Mexican healthy preschool children in free-living conditions. Our findings suggest that energy requirements fulfilled by EI are accomplished through different ways for each population, in which are involved the energetic density of foods, FV, and remarkably food groups and food composition.

When analysing EI, it showed by itself, several points that need to be consider. We observed significant differences in EI between compared children from Reus and Guadalajara. However, this evaluation was not sufficiently adequate, so we decided to adjust it for unit of body weight. When calculating the EI per unit body weight (kcal/kg/day) and volume of food per unit weight (g/kg/day), it was intended to have more objective parameters based on individual needs.

Moreover, the observed significant differences in weight and height (table I), become imperceptibles when showed in Z score (table II). This suggests that finally, there are not established differences that may affect the growing and development process in these two groups of children. In addition, the absence of differences in EI when it is estimated in relation to body weight (table III), permits us to assume that the dynamics conforming the EI of each group are appropriate to achieve growing according to their potential.

Spanish children had a mean EI that is in accordance with -and even slightly above- the recommendations for their age and sex.[22] In Mexican children between 1 and 3 years old, the mean intakes are also similar to the recommended ones for these ages, while the mean intake of children older than three years is below the 1,500 kcal/day recommended for children in this age.[23]

Regarding FV and ED, there are two findings worth to be underlined. Firstly, in the Spanish children, ED of the diet was significantly higher ($p < 0.001$), than in Mexican children. Second of all, in the Mexican sample the FV was significantly greater ($p < 0.001$) than in the Spanish one. But at the end, apparently these significant differences in both, FV and ED, do not affect directly EI, since there was no significant difference in the latter when estimated per kg of weight. These findings are consistent to support previous studies hypothesis which have pointed out the capacity of young children to regulate their energy consumption according to their somatic needs.[5,6,15] However, this point needs further research, since this mechanism seems to work differently in adults. Studies have observed that FV in adults remained more o less constant so is the ED that in this case, determines the total IE.[4]

It would be also interesting to conduct longitudinal studies to find out what happens with the relationship between these three elements through the years, assessing how and when this regulation mechanism begins to be altered, considering different approaches. For example, since the Mexican children studied consume a bigger FV than the Spanish ones, probably this volume would be maintained or increased through the years. However, given the multiplicity of food choices and the development of preferences and habits in taste (including more palatable and high ED foods) ED would probably be increased through the years, potentially affecting also the EI. On the other hand, Spanish children have access to high ED foods since they are young. Certainly, energy requirements continue to increase until a certain age of growth and development. If along with these requirements, FV also increases and they keep maintaining this highly ED intakes, when having lower requirements (in adulthood), they would probably have a positive energy balance.

Concerning the macronutrients from where energy is obtained, we observed differences in their distribution in the diet between the two countries. Protein intake represented more than 16% of the total EI. This coincides with the results of other Spanish[24] and Mexican studies, such as the National Survey on Nutrition in Mexico,[25] which found that the intake of protein in children was higher than the intake recommendations. The percentage of energy provided by lipids in the total consumption is high in both countries, but slightly higher in the Spanish children, as reported in other studies.[24,25] Therefore in the two groups, lipid and protein contribution is to the detriment of energy's percentage provided by the carbohydrates. The contribution of carbohydrates is slightly greater in Mexican children, although the difference is not significant, and in both cases it is below 50%, which is the minimum percentage recommended for contribution to total EI.

Existing differences between the diets of both groups are certainly implied by their different food systems, which include physiological, sociological, cultural, economic and psychological factors.

Diet of children from Reus is characterised by a high consumption of cereals (particularly wheat), vegetables and by the use of olive oil as the main added fat. The intake of dairy products, meat and fish is also important.[26] Diet of children of Guadalajara, is rich in complex carbohydrates, provided mainly by maize and maize-based products *(tortillas, tacos, tamales,* etc.), beans, rice and, occasionally, bread; the protein content of this diet is mainly provided by eggs, meat and pulses, while the consumption of fish is notably lower.

Little information has been published on the intake of different food groups in the Mexican child population. The different methodology and older population used in the study by Jiménez Cruz et al.[27] makes it difficult to be compared with the present study; however, their results showed that, *grosso modo*, the intakes of the different food groups are similar, with the exception of fruits, which are higher in the present study. This could be partly explained because their population was from the north of the country and inter-regional food landscape of Mexico has a large diversity.

As far as the Reus population is concerned, the intake of the different food groups is similar to the intake found in children aged between 2 and 5 years old in the enKid study, which analysed the dietary and nutritional intake of Spanish children and young people between 2 and 24 years old.[28]

There were also considerable differences observed in the consumption of sugars and sweet foods between the children of the two countries. Mexicans had a significantly greater intake due to the frequent consumption of sweets, but also to the high intake of sweetened drinks[27,29] and the widespread habit of drinking *agua fresca* —water combined with blended fruits (or aromas) and sweetened with sugar—, instead of natural water.

One limitation of this study is the determination of food intake by the 24 hour recall. As it is well known, this method depends on subject's capacity to remember not only the foods they consumed a day before, but also the amounts of them.

Conclusion

These data show that existing differences concerning the consumption of food groups, ED and FV, and furthermore, belonging to a certain food system, contribute to achieve an underlying balance in EI that allows adequate growth.

Further studies are needed to understand how these mechanisms interact with the environment, in order to

explain how this equilibrium does take place. The interest of its characterization is also to identify how it may be altered through the years in certain subjects, so that appropriately made interventions would re-achieve this balance, preventing the development of potential health problems (as obesity, diabetes, metabolic syndrome, etc.).

Acknowledgements

We would like to thank all children and their parents/tutors who kindly participate in this study. We want also thank Dr. Miguel Ángel Ortiz-Ortega, for his support in the recruitment of the Mexican sample, and the students of the Nutrition Bachelor's Degree in the CUCS, Berta Alicia Olivares-Aviña and Beatriz Rodríguez-López, for their help in the field work. We also want to thank Dr. MF Bernal-Orozco for her valuable contributions and the helpful comments of reviewers that enriched the paper.

References

1. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav* 2009 [Epub ahead of print].
2. Bell EA, Castellanos VH, Pelkman CL, Thorwart ML, Rolls BJ. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 412-420.
3. Stookey JD. Energy density, energy intake and weight status in a large free-living sampre of Chinese adults: exploring the underlying roles of fat, protein, carbohydrate, fiber and water intakes. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 (5): 349-350.
4. Martí-Henneberg C, Capdevila F, Arija V, Pérez S, Cucó G, Vizmanos B, Fernández-Ballart J. Energy density of the diet, food volumen and energy intake by age and sex in a healthy population. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 421-428.
5. Birch LL, Deysher M. Conditioned and unconditioned caloric compensation: evidence for self regulation of food intake by young children. *Learn Motiv* 1985; 16: 341-355.
6. Birch LL, Deysher M. Caloric compensation and sensory specific satiety: evidence for self regulation of food intake in young children. *Apetite* 1986; 26: 153-174.
7. Friedrich MJ. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA* 2002; 287: 1382-1386.
8. Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, Monterde D, Kuulasmaa K, Kesteloot H et al. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 710-718.
9. Caballero B. Introduction. Symposium: Obesity in developing countries: biological and ecological factors. *J Nutr* 131 2001; (Suppl. 3): s866-870.
10. Braguinsky J. Prevalencia de obesidad en América Latina. *An Sis San Navarra* 2002; (Suppl. 1): s109-115.
11. Prentice AM, Jebb SA. Energy intake/physical activity interactions in the homeostasis of body weight regulation. *Nutr Rev* 2004; 62 (Suppl. 7): 98s-104s.
12. US Department of Agriculture. Data tables; results from USDA's 1994-1996 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals, December 1997. Available at: http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/home. Accessed May 10, 2006.
13. Cecil J, Palmer C, Wrieden W, Murrie I, Bolton-Smith C, Watt P, Wallis D, Hetherington M. Energy intake of children after preloads: adjustment, no compensation. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (2): 302-308.
14. Fisher J, Liu Y, Birch L, Rolls B. Effects of portion size and energy density on young children's intake at a meal. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 174-179.
15. Kral TV, Stunkard AJ, Berkowitz RI, Stallings VA, Brown DD, Faith MS. Daily food intake in relation to dietary energy density in the free-living environment : a prospective analysis of children born at different risk of obesity. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (1): 41-47.
16. Drewnowski A. Sensory control of energy density at different life stages. *Proc Nut Soc* 2000; 59: 239-244.
17. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments. Table de composition. Paris: TEC & DOC Lavoisier-INRA, 1997.
18. Mataix-Verdú J, Mañas M, Llopis J, Martínez E. Tabla de Composición de Alimentos Españoles. 2nd ed. Granada: Ciencias de la Salud. Monográfica Universidad de Granada, 1995.
19. Ledesma A, Muñoz M, Chávez A, Calderón E, de Anda C. Composición Química y Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo en México. México: Base de datos multimedia, 1998.
20. Carrascosa A, Delgado P, Ferrández-Longás A, García-Dihinx J, Hernández-Rodríguez M, Romo A, Sobradillo B. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas. 1ra ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2004.
21. Galvan R. Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Invest Med* 1975; 6 (1): 83-396.
22. Reports of the scientific committee for food. Nutrient and energy intake for the European Community, 1992. Available at: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out 89.pdf.
23. Nutripac. Tablas de recomendaciones de nutrimentos para México, 1997. Availabe at: http://www.nutripac.com.mx/software/rec-mex.pdf
24. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Benavente M, Mangas A, de Oya M. Spanish children's diet: compliance with nutrient and food intake guidelines. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 930-939.
25. Rivera J, Cuevas L, Shamah T, Villalpando S, Ávila MA, Jiménez A. Estado nutricio. En: Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J, editores. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública 2006; pp. 97-120.
26. Serra-Majem L, García Álvarez A, Ngo de la Cruz J. Mediterranean Diet. Characteristics and health benefits. *Arch Latinoam Nutr* 2004; 54 (2 Suppl. 1): s44-51.
27. Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, Jones EG. Consumption of fruits, vegetables, soft drinks and high-fat-containing snacks among Mexican children on the Mexico-U.S. border. *Arch Med Res* 2002; 33: 74-80.
28. Serra-Majem Ll, Ribas L, García-Closas R, Pérez-Rodrigo C Peña L, Aranceta J. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en la población infantil y juvenil española (1998-2000): variables socioeconómicas y geográficas. En: Serra-Majem Ll, Aranceta J, editores. Alimentación infantil y juvenil: estudio enKid. Vol. 3. Barcelona: Editorial Masson, 2002: pp. 29-40.
29. Maupomé G, Sánchez V, Laguna S, Andrade LC, Díez de Bonilla A. Patrón de consumo de refrescos en una población mexicana. *Salud Pública Mex* 1995; 37: 323-328.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):501-510
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Disfagia orofaríngea en ancianos ingresados en una unidad de convalecencia

L. J. Silveira Guijarro, V. Domingo García, N. Montero Fernández, C. M.ª Osuna del Pozo, L. Álvarez Nebreda y J. A. Serra-Rexach

Servicio de Geriatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Objetivo principal: **Describir la prevalencia de disfagia orofaríngea al alta en ancianos ingresados en una Unidad de Subagudos (USA) usando el Método de Evaluación Clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V) y una versión adaptada en demencia grave (MECV-V-G).**

Metodología y diseño: **Estudio transversal, descriptivo; periodo: 50 días. Datos de la historia clínica de todos los pacientes al alta hospitalaria: demográficos, clínicos, factores de riesgo y complicaciones de disfagia, evolución funcional y resultados del MECV-V y MECV-V-G. Se describen comparando características de los grupos con y sin disfagia.**

Resultados: **86 pacientes (60% mujeres), edad media 83,8 ± 6,7 años. La anamnesis dirigida detectó disfagia orofaríngea previa en 23 pacientes (26%). El MECV-V detectó disfagia orofaríngea en 46 pacientes (53,5%). De ellos 30 pacientes (65,21%) tuvieron trastorno mixto de deglución, 15 (32,6%) trastorno aislado de eficacia y 1 (2,17%) trastorno aislado de seguridad.**

Aquellos con test de disfagia positivo, tenían, de manera estadísticamente significativa, mayor prevalencia de deterioro cognitivo, mayor edad, más antecedentes de disfagia previa, peor evolución funcional y de movilidad y más complicaciones durante su estancia en USA.

Conclusiones: **La disfagia es altamente prevalente en este grupo de ancianos hospitalizados. Mediante la anamnesis dirigida sólo se diagnóstica la mitad de los casos. El MECV-V detectó una alta prevalencia de disfagia que recomienda su uso rutinario especialmente en pacientes de riesgo teniendo en cuenta las peculiaridades de utilización en ancianos. Dicha población de riesgo vendría definida por características como mayor edad, deterioro cognitivo y/o funcional.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:501-510)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4627

Palabras clave: *Disfagia orofaríngea. Ancianos. Neumonía aspitativa. Prevalencia. Trastornos deglutorios.*

Correspondencia: Luis José Silveira Guijarro.
Médico adjunto.
Servicio de Geriatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Salamanca, 6 - 5º C.
28004 Alcalá de Henares. Madrid.
E-mail: luisjosesilveira@hotmail.com

Recibido: 14-XII-2009.
Aceptado: 25-I-2010.

OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA IN ELDERLY INPATIENTS IN A UNIT OF CONVALESCENCE

Abstract

Main objective: **To describe the prevalence of oropharyngeal dysphagia at hospital discharge in elderly patients admitted to a Subacute Care Unit (SACU) using the Volume-Viscosity Swalow Test (V-VST) and an adapted version for severe dementia (V-VST-G).**

Methodology and design: **Descriptive cross-sectional study; duration; 50 days. Data gathered from the clinical chart at hospital discharge: demographical, clinical, risk factors, and complications of dysphagia, functional course, and V-VCAM and V-VCAM-G outcomes. The results are described comparing the data of the groups with and without dysphagia.**

Results: **86 patients (60% women), mean age 83.8 ± 6.7 years. The specific clinical history detected previous oropharyngeal dysphagia in 23 patients (26%). The V-VCAM detected oropharyngeal dysphagia in 46 patients (53.5%). Of them, 30 patients (65.21%) had mixed swallowing disorder, 15 (32.6%) had isolated efficacy disorder, and 1 (2.17%) had isolated safety disorder. Those patients with a positive dysphagia test had a statistically significant higher prevalence of cognitive disorder, higher age, and more positive history of previous dysphagia, worse functional course and mobility impairment, and more complications during their staying at the SACU.**

Conclusions: **dysphagia is highly prevalent among this group of elderly patients. Only half of the cases are diagnosed through the specific anamnesis. The V-VCAM detected a high prevalence of dysphagia so that its routine use is recommended specially in patients at risk taking into account the peculiarities of using it in the elderly. This at-risk population would be defined by characteristics such as higher age, cognitive and/or functional impairment.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:501-510)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4627

Key words: *Oropharyngeal dysphagia. Elderly. Pneumonia aspiration. Prevalence. Deglutition disorders.*

Abreviaturas

USA: Unidad de Subagudos.
HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
FAC: Functional Ambulation Categories.
FAST: Functional assessment stages.
MECV-V: Método de Evaluación Clínica Volumen-Viscosidad.
MECV-V-G: Versión adaptada para pacientes ancianos con demencia moderada severa del Método de Evaluación Clínica Volumen-Viscosidad.
AVD: actividades básicas de la vida diaria.

Introducción

La disfagia es un importante problema en pacientes ancianos. La disfagia orofaríngea de carácter funcional es la más prevalente (56-78%)[1] en ancianos institucionalizados y en aquellos que deben ser hospitalizados[2]. Las alteraciones de nivel de conciencia, cardiorrespiratorias (tos, expectoración, aumento de secreciones), y otros trastornos secundarios a la enfermedad que provoca el ingreso están implicados en la aparición o agravamiento de la disfagia funcional del anciano.

Las infecciones respiratorias son una complicación frecuente y grave dentro de las complicaciones nosocomiales del anciano. Un porcentaje no desdeñable son de origen aspirativo. Aproximadamente la mitad de las aspiraciones provocan neumonías, las cuales ocasionan una mortalidad en torno al 50%[3]. La utilización de programas de detección, diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea en pacientes vulnerables puede conseguir una importante reducción de morbimortalidad mejorando la evolución, tanto a corto plazo en forma de disminución del número de infecciones nosocomiales y complicaciones respiratorias, como a medio y largo plazo detectando trastornos de desnutrición o deshidratación secundarios y mejorando la calidad de vida[4] y el estado nutricional[5,6,7], incluso con menor coste hospitalario[8].

Para la evaluación clínica de la disfagia orofaríngea el método más empleado es la anamnesis dirigida, que consiste en una serie de preguntas sobre síntomas de disfagia, (tos durante la comida, problemas al tragar, etc). Sin embargo su rentabilidad es muy baja. Recientemente se han descrito otras herramientas más útiles [9,10] como el Método de Evaluación Clínica Volumen-Viscosidad (MECV-V)[11]. Comparándolo con la videofluoroscopia como "gold estándar" diagnóstico tiene una sensibilidad del 100% para detectar aspiraciones y del 83.7% para las penetraciones de material en vestíbulo laríngeo con una especificidad del 64.7% en este caso[12]. Además esta prueba permite elaborar recomendaciones terapéuticas sobre la dieta más adecuada para el paciente con disfagia, individualizando el volumen y viscosidad del bolo óptimo. Ha demostrado una clara correlación entre las alteraciones de la prueba y la gravedad de las complicaciones nutricionales y respiratorias[11,12]. La realización de la prueba presenta peculiaridades en pacientes con deterioro cognitivo en los que a veces se hace difícil conseguir el grado de colaboración necesario.

La Unidad de Subagudos (USA) del Servicio de Geriatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) está diseñada para la convalecencia de ancianos que necesitan prolongar su estancia hospitalaria durante unos pocos días para terminar el tratamiento, sin precisar alta tecnología. En muchos casos, al detectar deterioro funcional producido durante la hospitalización, se inicia además un programa de recuperación para intentar conseguir recuperar la situación funcional que tenían antes del ingreso. Recibe ancianos hospitalizados principalmente de Servicios Médicos (medicina interna, cardiología, digestivo, geriatría,…) y en mucha menor proporción, quirúrgicos. En la USA se realiza una "Valoración Geriátrica Integral" en la cual también se valora de forma sistemática y exhaustiva la capacidad de deglución. En nuestro medio existen pocos estudios que relacionen la disfagia orofaríngea con la situación funcional, habiéndose publicado sólo uno sobre el manejo de la disfagia orofaríngea en unidades geriátricas de media-larga estancia[13].

En este estudio pretendemos describir la prevalencia de disfagia orofaríngea al alta hospitalaria en los pacientes de una Unidad de Subagudos de Geriatría utilizando el MECV-V. Además valoramos la adaptación de esta escala al subgrupo de ancianos con demencia moderada-grave. Posteriormente describimos las características de los pacientes comparando ancianos con y sin disfagia orofaríngea para identificar aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de esta valoración.

Metodología y diseño

Diseño

Estudio transversal, descriptivo, de prevalencia de disfagia orofaríngea al alta hospitalaria de la USA en el Servicio de Geriatría del HGUGM.

Población

Se incluyeron todos los pacientes dados de alta de la USA durante un periodo de 50 días. Al alta, se recogieron sistemáticamente de la historia clínica y de forma individualizada datos clínicos relacionados con el trastorno de disfagia, y se realizó el MECV-V o una versión adaptada para pacientes con demencia (MECV-V-G).

Variables analizadas

1. *Variables clínicas:* número de enfermedades (las diagnosticadas durante el ingreso hospitalario y las ya

conocidas previamente), características demográficas, estancia hospitalaria en agudos y en USA.

2. *Síndromes geriátricos activos:* deterioro cognitivo, estreñimiento, caídas, incontinencia de esfínteres, alteraciones del sueño, dolor crónico, trastorno del ánimo, disminución de la visión y/o audición, síndrome de inmovilidad, úlceras por presión. Para valorar el grado de demencia utilizamos la escala FAST[14] (Functional assessment stages).

3. *Valoración funcional*. Se analizó el grado de independencia para la realización de las seis actividades básicas de la vida diaria (AVD) y la movilidad.

Las AVD (alimentación, aseo, uso de WC, continencia, vestido y capacidad de trasladarse) se valoraron mediante el índice de Barthel[15,16] que considera 0 como dependencia total y 100 como independencia total. El índice de Barthel se midió basalmente (15 días antes del ingreso hospitalario que en estudios previos se considera como la situación que mejor se correlaciona con la situación basal)[17], al ingreso y al alta de la USA.

A partir de estos datos se calculó el deterioro funcional producido durante el ingreso hospitalario (Barthel basal menos Barthel al ingreso en USA); la recuperación funcional durante la estancia en la USA (Barthel al alta de USA menos Barthel al ingreso en USA); y el balance funcional total (Barthel basal menos Barthel alta de USA) para valorar la repercusión funcional que ha provocado el ingreso hospitalario en sus distintas fases.

Para la valoración de la movilidad empleamos la escala Functional Ambulation Categories (FAC)[18], que clasifica la capacidad de marcha en 6 niveles, siendo el 0 la incapacidad total para caminar y el 5 la capacidad de caminar independientemente y sin ayudas, incluso para salvar escaleras. Al igual que para las AVD, obtuvimos el FAC de cada paciente en tres momentos (basal, en el ingreso y en el momento del alta de la USA), para así poder analizar el deterioro, la recuperación y el balance de la movilidad.

Una vez analizada la evolución funcional y de la movilidad, valoramos su relación con la presencia de disfagia al alta hospitalaria.

Además se analizó específicamente los pacientes que mantenían una alimentación independiente y su evolución en el hospital. Dado que el paso a la dependencia en la alimentación puede suponer una serie de cambios en la maniobra de deglución que presumimos podría favorecer la disfagia orofaríngea en un grado mayor que otros factores implicados en el deterioro funcional (incontinencia, dependencia para el aseo,…) quisimos estudiar de manera más específica este factor implicado en el deterioro funcional del anciano hospitalizado.

4. *Factores de riesgo de disfagia:* analizamos la presencia de factores de riesgo de disfagia descritos en la literatura[19,20]:

a) Anamnesis dirigida. Valora la existencia de disfagia previa o durante el actual ingreso. Considera que tal existía si se referían episodios de atragantamientos previos o dificultad para tragar, infecciones respiratorias aspirativas entre los antecedentes o la utilización de espesante/agua gelificada o dieta adaptada para disfagia.

b) Trastornos buco-dentales: edentulismo total o parcial, prótesis dental mal ajustada, sialorrea, sequedad mucosa bucal, lesiones estructurales en cavidad orofaríngea y boca séptica.

c) Textura de la dieta, tanto habitual como la utilizada durante el ingreso hospitalario (normal, blanda, triturada o enteral).

d) Utilización de psicofármacos en domicilio y durante el ingreso.

e) Nivel de conciencia: Se registró si existió durante el ingreso algún trastorno del nivel de conciencia (incluyendo cuadro confusional, hipersomnia o agitación) que favoreciera la aparición de disfagia.

f) Situación nutricional e hidratación. Se consideró deshidratación si existía clínica de deshidratación con datos analíticos compatibles con déficit de agua (sodio plasmático > 150 mmol/l; Osmolaridad plasmática > 300 mosm/kg) y desnutrición si existían criterios analíticos de desnutrición (Albúmina < 3.5 g/dl, Colesterol Total < 150 mg/dl)[21].

g) Infección respiratoria: Se valoró si durante el ingreso en USA había existido infección respiratoria y si ésta asociaba broncoaspiración, confirmada radiológicamente con un infiltrado pulmonar en las localizaciones típicas (segmentos basales de lóbulo inferior derecho o segmento apical de lóbulo inferior derecho y segmento posterior de lóbulo superior derecho si el paciente está en decúbito).

Test clínico de disfagia

Unas 24-48 horas antes del alta, a todos los pacientes se les realizó el *test clínico de disfagia*. El MECV-V[11] es una prueba que trata de salvaguardar al paciente de posibles aspiraciones durante su realización. Evalúa signos clínicos que se relacionan con alteraciones en la eficacia (residuo faríngeo, residuo oral, deglución fraccionada y trastorno del sello labial) y en la seguridad (tos, cambio de voz y desaturación de oxígeno en saturímetro > 5%) de la deglución. Utiliza una jeringuilla para la administración de 3 volúmenes de 5, 10 y 20 ml en 3 viscosidades diferentes (néctar, líquido y agua) empezando por el bolo más seguro (5 ml néctar) e incrementando progresivamente la dificultad. El test se detiene si aparece un signo de alteración en la seguridad.

Dada la alta dificultad técnica para la administración del MECV-V en pacientes con demencia grave, básicamente por la apraxia deglutoria y la escasa colaboración para algunas fases del test, elaboramos una versión adaptada (MECV-V-G) para pacientes con demencia de grado 6c o mayor en la escala de severidad FAST[14]. En esta versión se utilizan sólo dos volúmenes. Se sustituye la jeringuilla por dos tamaños de cuchara

(cuchara de café con un volumen de 3-5 ml y cuchara grande que recoge volúmenes de 5-10 ml) de acuerdo con estudios previos donde se señala la mayor seguridad en la alimentación con cuchara para pacientes con demencia[22]. Se mantiene la valoración de las tres viscosidades y el desarrollo del test. Dada la ausencia de colaboración del paciente, no es posible de forma habitual valorar en esta versión la existencia de residuo faríngeo.

En ambas versiones, el test se consideró positivo (trastorno deglutorio compatible con disfagia orofaríngea) si aparece alguno de los signos de alteración de seguridad o eficacia.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra analizando sus características de manera que las variables cuantitativas aparecen con la media y desviación típica y las cualitativas con las frecuencias y proporciones. Dividimos la muestra en dos grupos en función de la existencia de disfagia determinada por los test clínicos (MECV-V y MECV-V-G). Posteriormente comparamos las características de estos 2 grupos de pacientes. Se comprobó la distribución de las variables frente a los modelos teóricos. Las variables cuantitativas se compararon con el test de la U de Mann Whitney y las cualitativas mediante la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando más del 25% de las casillas esperadas tienen una frecuencia inferior a 5. Se muestra el riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95% en caso de que las diferencias de la muestra entre grupos fuesen significativas. Los datos fueron almacenados en Access y el análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 16.0.

Resultados

Estudiamos 86 pacientes de 83,8 ± 6,7 años de edad media (rango 66-98 años). El 60% fueron mujeres y el 94,2% procedían de servicios médicos. Como puede verse en la tabla I se trata de una muestra de perfil geriátrico con pluripatología y una elevada prevalencia de síndromes geriátricos.

La anamnesis dirigida detectó disfagia en el 26,7% de la muestra. Sólo un 9% había utilizado espesantes previamente. Hay que destacar una elevada prevalencia de trastornos buco-dentales (41,9%) a pesar de que utilizaban una dieta de textura normal, sin adaptaciones un 54,6% de pacientes antes del ingreso (fig. 1).

La evolución de la situación funcional y de movilidad queda resumida en la tabla II. Los pacientes de USA tenían una buena situación funcional antes del ingreso (basal): casi un 78% eran independientes en la alimentación. Más del 65% de la muestra tenía un índice de Barthel superior a 60 puntos en su domicilio, estando la mediana de la muestra en 85 puntos. Además un 67.4 % no necesitaban la ayuda de otra persona para caminar (puntuación FAC 3,4 o 5).

Tabla I
Características generales (n = 86)

	*Media ± DT**	*% (n)*
Edad (años)	83,79 ± 6,7	
Sexo (mujer)		60,5 (52)
Enfermedades (número)	6,72 ± 3	
Estancia en agudos (días)	10,3 ± 11	
Estancia en USA (días)	15,63 ± 10,9	
Síndromes geriátricos (número)	3,33 ± 2,1	
Déficit sensorial		53,5 (46)
Estreñimiento		47,7 (41)
Incontinencia Urinaria		45,3 (39)
Deterioro Cognitivo		41,9 (36)
Síndrome de Inmovilidad		32,6 (28)
Dolor crónico		31,4 (27)
Caídas		27,9 (24)
Trastorno del Ánimo		26,7 (23)
Trastorno del Sueño		25,6 (22)
Úlceras por presión		12,8 (11)
Trastornos bucodentales		41,9 (36)
Usaba espesantes		9,3 (8)

*DT: Desviación típica.

La situación funcional empeoró de manera considerable en la mayoría de los pacientes tras el paso por el hospital de agudos. Así, a su ingreso en la USA sólo un 43% mantuvo alimentación independiente; El deterioro funcional medio fue de 35 puntos en el índice de Barthel. Un 80% de la muestra tuvo un índice de Barthel inferior a 60 puntos, estando la mediana en 25 puntos; De media, el deterioro de movilidad fue de más de 2 puntos en la escala FAC. El 75% necesitó la ayuda de al menos una persona para caminar (puntuación FAC 0, 1 o 2). Durante la estancia en USA hubo una alta prevalencia de complicaciones relacionadas con la disfagia: desnutrición 48,8% (42 pacientes), deshidratación 15,1% (13 pacientes), infecciones respiratorias nosocomiales 37,2% (32 pacientes), aspiraciones confirmadas mediante radiografía 4,7% (4 pacientes) y trastornos de nivel de conciencia 34,9% (30 pacientes).

Al alta de la USA la situación funcional de los pacientes había mejorado sustancialmente y hasta un 67,4% mantenían una alimentación independiente. La recuperación funcional media fue de casi 20 puntos en el índice de Barthel. Un 44,2% había recuperado totalmente la situación funcional previa en el momento del alta. De media el déficit residual funcional (Balance funcional) fue de 16 puntos en este índice y el 64% de los pacientes caminaban sin el apoyo físico de una persona (puntuación FAC 3,4 o 5). Un 83,7% de los pacientes volvieron al domicilio habitual siendo institucionalizados un 10%.

Al alta de la USA y mediante el MECV-V la prevalencia de disfagia orofaríngea fue del 53,5%. El 65,21% (30) tuvieron un trastorno mixto, el 32,6% (15) un tras-

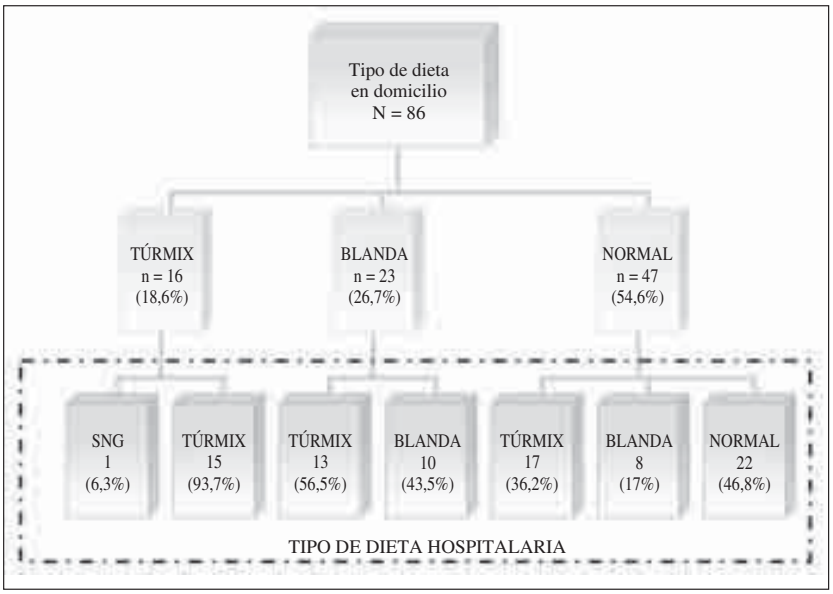


Fig. 1.—Tipo de dieta en domicilio y modificaciones tras el ingreso hospitalario.

Tabla II
Evolución funcional

	En domicilio		*Al ingreso en USA*		*Al alta de USA*	
	Media ± DT[c]	*% (n)*	*Media ± DT*	*% (n)*	*Media ± DT*	*% (n)*
Independiente para Alimentación		77,9 (67)		43 (37)		67,4 (58)
Indice de Barthel	67,66 ± 34,9		32,12 ± 30,5		51,26 ± 34,4	
Escala FAC	3,41 ± 1,7		1,29 ± 1,4		2,72 ± 1,6	
Deterioro Funcional*			35,54 ± 29,8			
Recuperación Funcional**					19,1 ± 23,7	
Deterioro Movilidad[#]			2,11 ± 1,5			
Recuperación Movilidad[##]					1,4 ± 1,3	
Balance funcional[$]					16,4 ± 27,6	
Balance movilidad[$$]					0,68 ± 1,3	

[c]DT: Desviación típica.
*Deterioro funcional (Barthel basal menos Barthel al ingreso en USA).
**Recuperación funcional (Barthel alta menos Barthel ingreso en USA).
[#]Deterioro de Movilidad (FAC basal menos FAC al ingreso en USA).
[##]Recuperación de Movilidad (FAC alta menos FAC ingreso en USA).
[$]Balance Funcional (Barthel basal menos Barthel alta de USA).
[$$]Balance de movilidad (FAC basal menos FAC al alta de USA).

torno aislado de eficacia y tan sólo 1 paciente (2,17%) un trastorno aislado de la seguridad. La deglución fraccionada fue el trastorno deglutorio más prevalente (tabla III). Se observó una tendencia a aumentar con el aumento en el volumen y en la viscosidad del bolo. Los trastornos en el sello labial y la aparición de residuo oral también fueron muy prevalentes. La tos fue el signo clínico más frecuente a la hora de detectar trastornos de seguridad. También se observó la tendencia de aumentar a volúmenes altos y a viscosidades inferiores.

En relación con el test MECV-V-G realizado a 11 pacientes con demencia grave, la prevalencia de disfagia fue del 90,9% (la anamnesis dirigida detectó disfagia previa solo en el 54,5% de estos pacientes) apareciendo un trastorno mixto en el 70%, un trastorno aislado de eficacia en el 30% y en ningún caso hubo un trastorno aislado de la seguridad. Hay que destacar en el MECV-V-G que el trastorno de la voz, en lugar de la tos, fue el signo clínico más prevalente a la hora de detectar trastornos de seguridad.

Tabla III
Test clínico de disfagia

	N = 86 *Test disfagia* (+):* *n = 46 (53,5%)*	*N = 75* *MECV-V (+):* *n = 36 (48%)*	*N = 11* *MECV-V-G (+):* *n = 10 (90,9%)*
Trastorno de Eficacia	45 (97,8%)	35 (97,2%)	10 (100%)
Sello labial alterado	17 (37,7%)	10 (28,6%)	7 (70%)
Residuo oral	16 (35,5%)	9 (25,7%)	7 (70%)
Residuo Faríngeo	8 (17,7%)	8 (22,8%)	–
Deglución Fraccionada	41 (91,1%)	33 (94,3%)	8 (80%)
Trastorno de Seguridad	31 (67,4%)	24 (66,6%)	7 (70%)
Desaturación en saturímetro	8 (26,6%)	7 (29,2%)	1 (14,3%)
Tos	23 (76,6%)	20 (83,3%)	3 (42,8%)
Voz alterada	18 (60%)	12 (50%)	6 (85,7%)

Frecuencia de aparición de los diferentes signos clínicos de disfagia que valora el test en relación al total de la muestra (incluye los resultados del MECV-V y del MECV-V-G).

Tabla IV
Características de pacientes con y sin disfagia[¤]

	Disfagia	*No disfagia*	*RR*	*P**
Edad	85,39 ± 6,2	81,95 ± 6,1		0,012
Sd. Geriátricos: Estreñimiento	54,3 (25)	40 (16)		NS
Déficit sensorial	58,7 (27)	47,5 (19)		NS
Incontinencia	54,3 (25)	35 (14)		NS
Deterioro Cognitivo	56,5 (26)	25 (10)	3,9 (1,5-9,8)	0,004
Síndrome de Inmovilidad	43,5 (20)	20 (8)	3,07 (1,2-8,1)	0,023
Trastornos bucales	47,8 (22)	35 (14)		NS
Antecedente de disfagia en Anamnesis dirigida	**41,3 (19)**	**10 (4)**	**6,3 (1,9-20,8)**	**0,001**
Tipo de dieta en domicilio				NS
Túrmix	28,3 (13)	5 (2)		0,043
Blanda	21,6 (10)	32,5 (13)		NS
Normal	47,8 (22)	62,5 (26)		NS
Modificada en el hospital,	47.8(22)	42,5 (17)		NS
Espesantes antes del ingreso	17,4 (8)	0	1,2 (1,1-1,4)	0,006**
Psicofármacos previo al ingreso	43,5 (20)	40 (16)		NS
Trastorno del nivel de conciencia en USA	47,8 (22)	20 (8)	3,67 (1,4-9,6)	0,007
Psicofármacos en USA	43,5(20)	37,5 (15)		
Infección respiratoria en USA	52,2 (24)	20 (8)	4,36 (1,7-11,5)	0,002
Aspiración confirmada***	8,7 (4)	0	1,09(1-1,2)	0,077**
Deshidratación	17,4 (8)	12,5 (5)		NS

[¤]Disfagia según el MECV-V y MECV-V-G.
*Análisis Univariante: U Mann Whitney en variables cuantitativas y Chi cuadrado (o test exacto de Fisher) para cualitativas. Riesgo Relativo con Intervalo de Confianza del 95%(Razón de ventajas).
NS: No significativa.
**Se ha utilizado el test exacto de Fisher.
***Aspiración confirmada radiológicamente.

Al comparar las características de los pacientes con y sin disfagia (tabla IV) vemos que, de forma estadísticamente significativa, los pacientes con disfagia son mayores, y con mayor frecuencia tienen deterioro cognitivo, inmovilidad, infecciones respiratorias nosocomiales y trastornos del nivel de conciencia. Sólo los pacientes con disfagia presentaron aspiraciones clínicas confirmadas mediante radiografía.

Los pacientes con disfagia utilizaban espesantes o una dieta túrmix en domicilio con mayor frecuencia.

Tabla V
*Evolución funcional en pacientes con y sin disfagia**

N = 86	*Disfagia Media ± DT[*]*	*No disfagia Media ± DT*	*P[Ω]*
Índice de Barthel			
Basal	55,98 ± 35,6	81,1 ± 9,2	< 0,005
Ingreso	20,26 ± 25,1	45,75 ± 30,7	< 0,001
Alta	35,33 ± 30,8	69,58 ± 29,1	< 0,001
Escala FAC			
Basal	2,78 ± 1,8	4,12 ± 1,3	< 0,001
Ingreso	0,76 ± 1,2	1,9 ± 1,5	< 0,001
Alta	1,96 ± 1,7	3,6 ± 1,2	< 0,001
Deterioro Funcional*	35,71 ± 28,2	35,35 ± 31,9	> 0,05
Recuperación Funcional**	15,06 ± 22,9	23,82 ± 23,9	0,024
Deterioro Movilidad[#]	2,02 ± 1,5	2,22 ± 1,6	> 0,05
Recuperación Movilidad[##]	1,19 ± 1,5	1,7 ± 1,7	0,071
Balance funcional[$]	20,65 ± 29,3	11,52 ± 25,1	> 0,05
Balance movilidad[$$]	0,82 ± 1,6	0,52 ± 0,8	> 0,05

[Ω]Comparación de medias U de Mann Whitney
[*] DT: Desviación típica.
*Deterioro funcional (Barthel basal menos Barthel al ingreso en USA)
**Recuperación funcional (Barthel alta menos Barthel ingreso en USA)
[#]Deterioro de Movilidad (FAC basal menos FAC al ingreso en USA)
[##]Recuperación de Movilidad (FAC alta menos FAC ingreso en USA)
[$]Balance Funcional (Barthel basal menos Barthel alta de USA)
[$$]Balance de movilidad (FAC basal menos FAC al alta de USA).

Sin embargo, al comparar los grupos con y sin disfagia se observó como el porcentaje de pacientes que había modificado su dieta en el hospital era muy similar en los dos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis específico de la evolución funcional de la muestra y su relación con la disfagia, (tabla V), se observa en el grupo de disfagia una peor evolución de los parámetros funcionales y de movilidad: Así, tienen una peor situación previa al ingreso y un menor grado de recuperación funcional (tanto de las AVD como de la movilidad) tras el ingreso por USA. Sin embargo el deterioro en la unidad de agudos fue similar en ambos grupos.

La dependencia en la alimentación es más frecuente en pacientes con disfagia tanto en domicilio, como al alta de agudos y al alta de subagudos, de manera estadísticamente significativa (tabla VI). Además, el paso a la dependencia en la alimentación también es más frecuente en el grupo de disfagia de forma significativa.

Discusión

En nuestra muestra de pacientes geriátricos hemos encontrado, utilizando el MECV-V/MECV-V-G, una prevalencia de disfagia orofaríngea del 53,5% más del doble que la detectada utilizando la anamnesis dirigida (26,7%).

Tabla VI
Alimentación dependiente en pacientes con y sin disfagia

Alimentación dependiente	*Disfagia % (n)*	*No disfagia % (n)*	*RR*	*P[Ω]*
Previa	32,6 (15)	10 (4)	4,35 (1,3-14,5)	0,012
Al ingreso en USA	78,3 (36)	32,5 (13)	7,47 (2,8-19,6)	0,0001
Al alta de USA	47,8 (22)	15 (6)	5,19 (1,8-14,7)	0,001
Se vuelven dependientes en el hospital	45,6 (21)	22,5 (9)	2,89 (1,1-7,4)	0,025
Recuperan la independencia	30,4 (14)	17,5 (7)		NS

[Ω]Chi cuadrado con riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%.
NS: No significativa.

A pesar de que la anamnesis dirigida consiguió detectar un elevado porcentaje de pacientes con disfagia (1 de cada cuatro), más de la mitad de aquellos con trastornos deglutorios en el test clínico (MECV-V/MECV-V-G) no fueron reconocidos como tales mediante la anamnesis. Si consideráramos el MECV-V como "gold standar" de disfagia la anamnesis dirigida tendría en nuestra muestra una sensibilidad de tan sólo el 41,3% y una especificidad del 90% para detectar disfagia (Valor Predictivo Positivo 82,6% y Valor Predictivo Negativo 57,1%).

En un amplio estudio en ancianos institucionalizados la prevalencia de disfagia fue ligeramente superior a la de nuestra muestra (56-78%)[1]. Estimamos que las prevalencias obtenidas en nuestra muestra mediante anamnesis o a través del MECV-V (53,5%), a pesar de ser elevadas y aunque se han medido al alta, una vez alcanzada la estabilidad clínica, son ligeramente menores que la que deberíamos encontrar en ancianos institucionalizados en residencias de asistidos o en Unidades de media Estancia donde el deterioro funcional estaría establecido. No existen estudios previos sobre prevalencia de disfagia orofaríngea en unidades de convalecencia/ subagudos. En nuestro medio existen pocos estudios. En un estudio sobre unidades de media-larga estancia la prevalencia encontrada fue mucho menor (15%) aunque los propios autores la consideran subestimada[13]. En ancianos ingresados por neumonía en una Unidad de Agudos de Geriatría encontraron una prevalencia de disfagia similar a la nuestra (55%)[23].

Un estudio de corte demostró en población sana anciana una prevalencia de haber tenido trastornos deglutorios previamente del 38%[24] y aunque la prevalencia de disfagia antes del ingreso hospitalario es elevada en nuestro estudio, como se deriva de los datos de anamnesis dirigida y existe una alta prevalencia de trastornos bucales, en domicilio un alto porcentaje de la muestra mantenía una dieta de textura normal y sólo un 9% utilizaba espesantes, sin encontrarse diferencias entre los ancianos con y sin disfagia. Estos datos corroboran la sospecha de que actualmente no existe una conciencia clara de los problemas que puede ocasionar la disfagia[25].

El manejo de la disfagia a nivel hospitalario es muy heterogéneo. En general los pacientes con un diagnóstico médico de disfagia tienen una dieta adaptada o utilizan espesantes o agua gelificada[26]. En nuestra muestra el grupo con disfagia no transformó la textura de su dieta en un porcentaje mayor que los del grupo sin disfagia, es decir no adaptó la dieta a su nueva situación. Estos hallazgos sugieren la necesidad de una mayor intervención nutricional en ancianos con disfagia, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. El manejo de la disfagia del anciano institucionalizado debe ser multidisciplinar y ha de ser abordado de manera institucional, protocolizada y la intervención del logopeda, el dietista y el Servicio de Nutrición es fundamental.

Desde el punto de vista funcional y de movilidad los pacientes de la muestra parten de una aceptable situación basal, experimentan un deterioro funcional y una pérdida de movilidad significativos durante su estancia en el hospital de agudos recuperando gran parte de lo perdido durante su etapa de convalecencia en USA. El diseño del estudio no permite valorar la evolución de la disfagia orofaríngea pero presumimos que seguramente guarde algún grado de relación con esta evolución funcional. Conviene recordar que la disfagia orofaríngea es un problema dinámico, no exclusiva de ningún momento evolutivo[27] que debe ser evaluado en el tiempo adaptando las intervenciones a la situación actual.

Respecto a las características específicas de la disfagia orofaríngea de los ancianos de la muestra, destaca una alta prevalencia de trastornos mixtos (seguridad y eficacia) y una baja frecuencia de trastornos aislados de seguridad. Sólo un paciente demostró un trastorno aislado de seguridad sin que se asociara ningún trastorno de eficacia. Al igual que en estudios previos que utilizan el MECV-V los trastornos de seguridad aparecen con viscosidades menores y a mayores volúmenes[11,13].

Los trastornos de la conducta alimentaria son complicaciones muy frecuentes en la evolución de la demencia[28]. En nuestra muestra, la prevalencia de disfagia en los pacientes con demencia moderada-grave fue mucho mayor (90,9% en nuestra muestra). El 63,6% tuvo trastornos de seguridad porcentaje muy similar al encontrado en pacientes con demencia FAST 6 en estudios previos[22]. Además en pacientes con demencia avanzada la tos es un signo clínico menos habitual cuando hay trastornos de seguridad que el trastorno en la voz. En algunos estudios en los que utilizan videofluoroscopia se ha descrito que más del 48% de los pacientes que presentan aspiraciones silentes objetivadas mediante este método no presentan tos[29]. Este hecho apoyaría la existencia de una mayor disminución de la sensibilidad hipofaringea y de las estructuras supraglóticas asociada a la edad[30] y tal vez del reflejo tusígeno más marcada en este tipo de enfermos. Así, en ancianos en general existe una prolongación del tiempo de respuesta motora orofaríngea durante la deglución (con prolongación de los intervalos hasta el cierre del vestíbulo laríngeo y la apertura del esfínter esofágico superior) así como una disminución de la propulsión del residuo deglutorio oral y faríngeo[27,31]. A diferencia de estudios con personas más jóvenes[12], el item menos frecuentemente encontrado durante la realización del test clínico fue el residuo faríngeo, tal vez por la disminución de la sensibilidad orofaríngea asociada al envejecimiento o por ser el que más dificultades técnicas presenta al explorador al ser el que requiere mayor colaboración por parte del enfermo.

En nuestra muestra, los pacientes con disfagia tienen con mayor frecuencia una serie de características que podrían definir a este grupo de enfermos ya relacionadas con la disfagia en estudios previos[24]: mayor edad, mayor prevalencia de deterioro cognitivo, utilizan con

más frecuencia una dieta adaptada o líquidos con espesante. Además desarrollan con más frecuencia complicaciones como trastornos del nivel de conciencia e infecciones respiratorias. Sin embargo el diseño del estudio no permite establecer relaciones de causalidad con estos factores. Desde un punto de vista clínico estos factores se encuentran íntimamente relacionados. Por ejemplo, la disfagia puede desencadenar alteraciones de nivel de conciencia secundarias a las complicaciones clínicas de la disfagia y al mismo tiempo los trastornos del nivel de conciencia pueden desencadenar o exacerbar problemas de disfagia. Sería interesante valorar en profundidad esta relación y determinar el grado de causalidad que la disfagia tiene en su aparición y viceversa.

Existe una relación indudable entre la situación funcional y la disfagia. En estudios previos la disfagia se ha asociado a peor situación y resultados funcionales[24,32,33] y en un estudio en unidades de media-larga estancia, la disfagia se asoció a una peor recuperación funcional[13]. Así en nuestra muestra hemos encontrado como los pacientes con disfagia tienen una peor situación funcional basal y una mayor frecuencia de síndrome de inmovilidad, por lo que estas dos variables podrían considerarse como un marcador de riesgo de disfagia en el anciano hospitalizado. Además los pacientes con disfagia empeoran funcionalmente más durante la hospitalización y tienen una peor situación funcional al alta de la USA que los que no tienen disfagia. Por esto la disfagia podría considerarse un factor de riesgo de deterioro funcional hospitalario y de mal pronóstico de recuperación funcional.

En un estudio Enomoto et al.[34] plantean como factores de riesgo independientes asociados a la supervivencia en pacientes con disfagia las ABVD y la asistencia en la alimentación. La dependencia en la alimentación podría ser la actividad de la vida diaria más relacionada con la disfagia. Así en nuestra muestra, el paso a la dependencia en la alimentación es más frecuente en nuestro grupo de disfagia. Probablemente el deterioro funcional y específicamente el encamamiento, la pérdida de capacidad para mantenerse sentado correctamente y la pérdida de autonomía en la alimentación sean algunos de los factores más importantes a la hora de que aparezca o se exacerbe la disfagia orofaríngea en el paciente anciano hospitalizado. El paso a la dependencia en la alimentación puede suponer una serie de cambios en la maniobra de deglución que presumimos podría favorecer la disfagia orofaríngea en un grado mayor que otros factores implicados en el deterioro funcional (incontinencia, dependencia para el aseo,…) del anciano hospitalizado. Por otro lado, la existencia de una dependencia en la alimentación previa al ingreso presupone la existencia concomitante de una "metodología" especial en la alimentación del enfermo que podría no adaptarse de forma adecuada al periodo de hospitalización exacerbando una presbifagia o desencadenando la disfagia en el hospital.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra especialmente para la versión adaptada a pacientes con demencia severa y factores que no hemos podido valorar como tiempo de encamamiento, tipo de fármacos con posibles efectos sobre la deglución del enfermo (anticolinérgicos, diuréticos,…), patología relacionada (enfermedad cerebro-vascular previa, Parkinson, etc.).

Nuestro estudio demuestra la elevada prevalencia de disfagia en ancianos hospitalizados y como puede ser fácilmente diagnosticada a la cabecera de la cama con un método sencillo, como el MECV-V, incluso en pacientes con demencia moderada-severa donde diversos autores desaconsejan el empleo de la videofluoroscopia[22], permitiendo a la vez iniciar una intervención precoz en la adaptación de la dieta del enfermo.

También hemos encontrado algunas características que nos pueden ayudar a identificar ancianos con riesgo de desarrollar disfagia durante la hospitalización: deterioro cognitivo, trastornos de nivel de conciencia, infecciones respiratorias y una adversa evolución funcional y de movilidad de manera que la situación funcional basal podría utilizarse como factor de riesgo de disfagia y al mismo tiempo la existencia de disfagia podría considerarse un marcador pronóstico de recuperación funcional.

Son necesarios nuevos estudios que traten de valorar la incidencia de disfagia en ancianos hospitalizados, las ventajas de su detección y manejo multidisciplinar intrahospitalario así como estudios que permitan analizar de manera pormenorizada la relación que existe entre disfagia y deterioro funcional.

Agradecimientos

A la Dra. Pilar García Peris por su apoyo y orientación en la elaboración del manuscrito.

Referencias

1. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge- Hanning A, Ortega P. Social and Psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia* 2002; 17 (Suppl. 2): 139-46.
2. Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I. Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia* 2009; 19: 266-271.
3. CooK IJ, Kahrillas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 455-78.
4. Chen PH, Golub JS, Hapner ER, Johns III MM. Prevalence of perceived dysphagia and quality-of-life impairment in a Geriatric population. *Dysphagia* 2009; 24: 1-6.
5. Robbins JA, Langmore S, Hind JA, Erlichman M. Dysphagia research in the 21 century and beyond: proceedings form dysphagia expeerts meeting, Augist 21. *Rehabil Res Dev* 2002; 39: 543-8.
6. Almirall J, Cabré M, Clavé P. Neumonía aspirativa. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 424-32.
7. Doggett DL, Tappe KA, Mitchell MD, Chapell R, Coates V, Turkelson CM. Prevention of pneumonia in elderly stroke patients by systematic diagnosis and treatment of dysphagia: an evidence-based comprehensive análisis of the literatura. *Dysphagia* 2001; 16: 279-95.

8. Matía Martín P, Cuesta Triana F. Nutrición en el anciano hospitalizado. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2006; 41: 340-56.
9. Edgardo Manzotti M, Engel CA, Catalano HN. Utilidad de un método a la cabecera del paciente para la detección de episodios aspirativos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2006; 41: 314-20.
10. Hind JA, Gensler G, Brandt DK, Gardner PJ, Blumenthal L, Gramigna GD. Comparison of trained clinician ratings with expert ratings of aspiration on videofluoroscopic images from a randomized clinical trial. *Dysphagia* 2009; 24: 211-7.
11. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screeneng of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008; 27: 806-815.
12. Clavé P, Verdaguer A, Arreola V. Disfagia orofaringea en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 742-8.
13. Ferrero Lopez MI, Castellano Vela E, Navarro Sanz R. Utilidad de implantar un programa de atención a la disfagia en un hospital de media y larga estancia. *Nutr Hosp* 2009; 24: 588-595.
14. Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 653-659.
15. Baztan et al. Indice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr y Gerontol* 1993; 28: 32-40.
16. Cid Ruzafa J, Damián Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica* 1997; 71: 127-137.
17. Mañas MD, Marchan E, Conde C, Sanchez S, Sánchez-Maroto T, Molina MC. Functional impairment in elderly patients hospitalised in an internal medicine unit. *An Med Interna* 2005; 22: 130-2.
18. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness. *Phys Ther* 1984; 64: 35-40.
19. Pick N, McDonald A, Bennett N, Litsche M, Dietsche L, Legerwood, R, Spurgas R, LaForce FM. Pulmonary Aspiration in a Long-term Care Setting: Clinical and Laboratory Observations and An Analysis of Risk Factors. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 763-768.
20. Denise MN, Jennifer MW, Amy JHK and Robbins J. Senescent Swallowing: Impact, Strategies, and Interventions. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 395-413.
21. Peña E, Meertens L, Solano L. Valoración antropométrica y bioquímica de ancianos venezolanos institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2004; 39: 360-366.
22. Gomez-Busto F, Andia V, Ruiz L, Francés I. Abordaje de la disfagia en la demencia avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; doi: 10.1016/j.regg.2008.07.006.
23. Cabre M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing* 2009; doi:10.1093/ageing/afp100.
24. Roy N, Stemple J, Merrill RM, Thomas L. Dysphagia in the elderly: preliminary evidence of prevalence, risk factors, and socioemotional effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 858-65.
25. Bailey RL, Ledikwe JH, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Jensen GL. Persistent oral health problems associated with comorbidity and impaired diet quality in older adults. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1548.
26. Botella JJ, Ferrero MI. Manejo de la disfagia en el anciano institucionalizado: situación actual. *Nutr Hosp* 2002; 17: 168-174.
27. Velasco M.M, Arreola V, Clavé P, Puiggrós C. Abordaje clínico de la disfagia orofaríngea: diagnóstico y tratamiento. *Nutr Clin Med* 2007; 1: 174-202.
28. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN. The Clinical Course of Advanced Dementia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1529-38.
29. Clave P, de Kraa M, Arreola V. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1385-1394.
30. Cook IJ. Oropharyngeal Dysphagia. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 411-431.
31. Clave P, Arreola V, Velasco M, Quer M, Castellví JM, Almirall J, García Peris P, Carrau R. Diagnóstico y tratamiento de la disfagia orofaríngea funcional. Aspectos de interés para el cirujano digestivo. *Cir Esp* 2007; 82: 62-76.
32. Masiero S, Pierobon R, Previato C, Gomiero E. Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: a six-month follow-up study. *Neurol Sci* 2008; 29: 139-45.
33. Miura H, Kariyasu M, Yamasaki K, Arai Y. Evaluation of chewing and swallowing disorders among frail community-dwelling elderly individuals. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 422-427.
34. Enomoto R, Kikutani T, Suzuki A, Inaba S. Relationship between eating dysfunction and life span and mortality in institutionalized elderly people. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. *Japanese Journal of Geriatrics* 2007; 44: 95-101.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):511-514
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Análisis del contenido en nitrógeno y proteínas de leche materna, día *vs* noche

C. L. Sánchez López[1], A. Hernández[2], A. B. Rodríguez[1], M. Rivero[3], C. Barriga[1] y J. Cubero[1]

[1]Laboratorio de Crononutrición. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz. España. [2]Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Escuela de Ingeniería Agrónoma. Universidad de Extremadura. Badajoz. España. [3]Manager de la División Científica. Grupo Ordesa. Barcelona. España.

Resumen

La leche materna es un fluido que va variando tanto durante la lactancia como durante las 24h del día. Nuestro objetivo fue determinar el efecto del día y la noche en el contenido de nitrógeno y proteínas en leche humana de tipo: calostro, transición y madura. Para ello se recogieron durante los meses de enero de 2008 a diciembre de 2008 muestras de leche materna de mujeres sanas de la Comunidad de Extremadura (España), con menos de dos meses de lactancia. Dividimos las muestras en tres grupos en función del tipo de leche: grupo de calostro (1-5 días postparto), grupo de transición (6-15 días postparto) y grupo de leche madura (> 15 días postparto). Todas las muestras se almacenaron congeladas a -80º C. Consideramos período de noche al comprendido entre las 20:00-08:00 horas y período diurno al comprendido entre las 08:00-20:00 horas. El análisis de las muestras de leche materna estuvo basado en el método Kjeldahl. El contenido proteico fue calculado partiendo del nitrógeno total x 6,25. El estudio estadístico fue descriptivo (media ± desviación estándar) e inferencial (test *T-Student*). El valor medio de nitrógeno total y contenido proteico de cada grupo fue el siguiente: Nitrógeno total de los grupos de calostro, transición y madura fue 0,30 ± 0,06 g/dL (periodo nocturno), 0,29 ± 0,05 g/dL (periodo diurno); 0,26 ± 0,04 g/dL (periodo nocturno), 0,25 ± 0,04 g/dL (periodo diurno); 0,22 ± 0,05 g/dL (periodo nocturno), 0,20 ± 0,04 g/dL (periodo diurno) respectivamente, produciéndose en este grupo variación estadística (*P* < 0,05). El contenido proteico de los grupos de calostro, transición y madura fue 1,88 ± 0,4 g/dL (periodo nocturno), 1,81 ± 0,3 g/dL (periodo diurno); 1,62 ± 0,3 g/dL (periodo nocturno), 1,59 ± 0,3 g/dL (periodo diurno); 1,35 ± 0,3 g/dL (periodo nocturno), 1,26 ± 0,3 g/dL (periodo diurno) respectivamente, produciéndose de nuevo en este grupo una variación estadística (P < 0,05). Aunque se observaron diferencias intergrupales de los valores de nitrógeno total y proteínas, es sólo en la población de madres con lactancia madura, donde los componentes analizados variaron significativamente entre el día y la noche.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:511-514)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4582

Palabras clave: *Proteína. Nitrógeno total. Kjeldahl. Leche materna. Cronobiología.*

Correspondencia: Cristina Lucía Sánchez López.
Laboratorio de Crononutrición. Departamento de Fisiología.
Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura.
Badajoz. España.
E-mail: crissanchez@unex.es

Recibido: 7-IX-2009.
1.ª Revisión: 30-X-2009
Aceptado: 22-XI-2009.

NITROGEN AND PROTEIN CONTENT ANALYSIS OF HUMAN MILK, DIURNALITY VS NOCTURNALITY

Abstract

Breast milk is changing with the progression of lactation and during a 24-h period. To determine the effect of diurnality or nocturnality on total nitrogen and protein content of the breast milk. We collected human milk samples from health mothers living throughout Community of Extremadura (Spain) from January 2008 to December 2008 with less than two months of lactation. We divided the samples in three groups: calostral group (1-5 days postpartum), transitional group (6-15 days postpartum) and mature group (> 15 days postpartum). All samples were stored in a freezer at -80ºC. We considered as day period between 08:00-20:00h and night period 20:00-08:00h. Analysis of the human milk samples was based on the Kjeldahl method. Protein contents were calculated from total nitrogen x 6,25. The statistical analysis of the data was descriptive (mean ± standard deviation) and inferential (*T-Student* test). No differences (P > 0,05) were found to exist among the contents of individual human milk samples. The mean contents of each component were as follows: Total nitrogen of calostral, transitional and mature group was 0,30 ± 0,06 g/dL (night period), 0,29 ± 0,05 g/dL (day period); 0,26 ± 0,04 g/dL (night period), 0,25 ± 0,04 g/dL (day period); 0,22 ± 0,05 g/dL (night period), 0,20 ± 0,04 g/dL (day period) respectively, in this mature group with a statistical variation (*P*<0,05). Protein content of calostral, transitional and mature group was 1,88 ± 0,4 g/dL (night period), 1,81 ± 0,3 g/dL (day period); 1,62 ± 0,3 g/dL (night period), 1,59 ± 0,3 g/dL (day period); 1,35 ± 0,3 g/dL (night period), 1,26 ± 0,3 g/dL (day period) respectively, in this mature group with a statistical variation (P < 0,05). Although we observed differences in the nitrogen and protein content during the individual stages of lactation, it is just in the population of mature lactating women, where the components analyzed varied significantly between day and night.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:511-514)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4582

Key words: *Protein. Total nitrogen. Kjeldahl. Breast milk. Cronobiology.*

Introducción

La leche materna es un alimento natural producido por todos los mamíferos cuyo propósito primordial es su uso para la alimentación del recién nacido. Como tal, en sus componentes nutricionales, es un fluido dinámico y cambiante a lo largo del periodo de lactancia, y en particular, a nivel de su componente proteico.

La concentración de proteínas en la leche materna la debemos diferenciar en cuanto a la cantidad correspondiente en los primeros días de lactancia, entre 1º y el 5º, es decir la etapa de calostro, tiene menos concentración energética y un contenido más elevado de proteínas incluyendo IgA, lactoferrina, diversos minerales, colesterol y ácidos grasos esenciales, que en la leche madura. La leche de transición que está presente entre el 6º y el 15º día con respecto al calostro, disminuye la cantidad de inmunoglobulinas y aumenta las de lactosa, grasa y vitaminas. Por último la leche madura que es la que se produce desde el 15º hasta el final de la lactancia se caracteriza por poseer un nivel de proteínas reducido[1,2,3].

En la leche madura el contenido de proteína se encuentra establecido de un modo regular a la lactogénesis. En diversos mamíferos se ha observado la relación directa entre el crecimiento de sus crías y el contenido de proteínas y cenizas en la leche materna. La caseína constituye entre el 10 y el 50% del total de las proteínas y el lactosuero entre el 90 y el 50%. Siendo la caseína la principal fuente de aminoácidos, calcio y fósforo para el recién nacido. A su vez la concentración de proteínas del lactosuero va descendiendo a lo largo de la lactancia con lo que se produce un cambio en dicha proporción, aumentando en la leche madura el porcentaje de caseínas frente a lactosuero.

Pero, ¿qué ocurre con esa variación temporal a lo largo del día? Es decir, sobre un periodo de 24 horas, ¿los niveles proteicos son constantes o cambian sus niveles nocturnos frente a los diurnos? En el caso de otros nutrientes de la leche materna como monosacáridos, minerales y aminoácidos ya han sido descritos estos cambios[4], con lo que deducimos que también podrían existir en las proteínas lácteas. A su vez, cabe indicar que determinadas hormonas y sustancias tampoco mantienen sus niveles estáticos a lo largo del día en la leche humana[5,6,7], en particular la hormona prolactina para la cual se describen en contrastadas referencias bibliográficas los cambios entre sus niveles nocturnos y diurnos en mujeres lactantes[8], causa por la que dicha hormona podría generar con toda seguridad cambios cuantitativos en la leche materna, pero ¿hasta qué punto dichos cambios hormonales podrían ejercer cambios cualitativos y en ese caso cuáles ocurrirían a nivel proteico? Deducimos que de producirse dicha variabilidad diurna y nocturna, ésta ocurriría cuando el periodo de lactancia es más prolongado, es decir, en leche madura, periodo en el cual la lactogénesis puede estar encarrilada a un ritmo de tomas ya constante.

Métodos

Se recogieron muestras de leche materna de madres sanas (n = 69) con menos de dos meses de lactancia, procedentes del Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil (S.E.S.) de Badajoz, (España) de enero de 2008 a diciembre de 2008 (tabla I). Se les solicitó la recolección de muestras en todas las tomas administradas al bebé durante un periodo de 24 horas, obteniendo una media de 6 muestras al día por madre. Todas ellas fueron informadas previamente del estudio, entregando su consentimiento firmado para la participación en el mismo.

Dicho estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Extremadura y se siguieron las directrices de la Declaración de Helsinki.

Las muestras recogidas fueron divididas en tres grupos: grupo calostral (1-5 días postparto), grupo de transición (6-15 días postparto) y grupo de leche madura (> 15 días postparto). Todas las muestras fueron almacenadas bajo congelación a -80 ºC. Consideramos como el período de día entre 08:00-20:00h y el período de la noche 20:00-08:00h.

Análisis de N total y Proteína

Entre los componentes de la leche materna se encuentran la fracción nitrogenada no proteica (también conocida como NNP, en la que se incluyen los nucleótidos)[7] y la fracción nitrogenada proteica. Para analizar el contenido proteico de las muestras a estudio, nos basamos en el método Kjeldahl, con el cual se obtiene el valor del nitrógeno de la leche (valor de nitrógeno total) siendo posteriormente multiplicado por un factor (6,25 en el caso de la leche materna) para llegar al valor de proteína. Para ello se usó un sistema digestor (Bloc Digest20, P-Selecta®) y un sistema destilador (Pro-NitroII, P-Selecta®).

Tabla I
Características antropométricas de la población a estudio (n = 69)

Grupo	*N*	*Días de lactancia*	*Edad (años)*	*Peso (kg)*	*Altura (m)*	*IMC (kg/m²)*
Calostro	11	3 ± 1	35 ± 8	76 ± 8	1,64 ± 0,1	28,3 ± 4,0
Transición	27	8 ± 2	33 ± 5	73 ± 13	1,65 ± 0,1	26,9 ± 5,4
Madura	31	29 ± 20	34 ± 4	68 ± 11	1,64 ± 0,1	25,2 ± 3,9

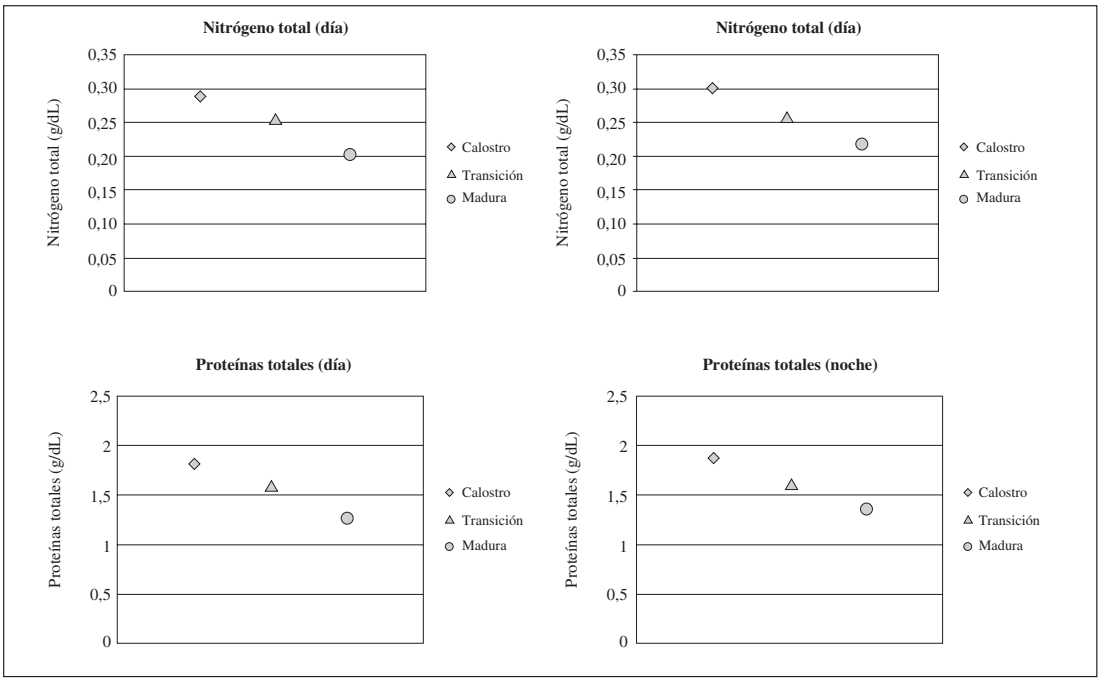


Fig. 1.—Cambios durante la lactancia (leche de calostro, transición y madura) y el día-noche de los valores de nitrógeno total y proteínas totales (n = 69).

Análisis estadístico

*S*e hallaron la media aritmética () y la desviación estándar (DE) de todos los datos.

El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de *Kolmogorov-Smirnoff*. Posteriormente se compararon las medias para distribuciones homogéneas de dos grupos apareados (día y noche) mediante el test T-*Student*. Se consideraron significativos los datos que presentaran un valor P < 0,05. El paquete estadístico utilizado fue SPSS® v.15.

Resultados

Tras el análisis de las muestras indicar que las variaciones no mostraron cambios estadísticamente significativos. Se considera como el período de día entre 08:00-20:00h y el período de la noche 20:00-08:00h. El contenido de nitrógeno total, encontrado en cada tipo de leche en dicha población a estudio, dividido a su vez en diurno y nocturno, fue el siguiente: Para el nitrógeno total del periodo calostral la concentración fue de 0,30 ± 0,06 g/dL (nocturna) y 0,29 ± 0,05 g/dL (diurna), para el grupo de periodo de transición 0,26 ± 0,04 g/dL (nocturna) y 0,25 ± 0,04 g/dL (diurna). Y para el grupo con leche madura fue de 0,22 ± 0,05 g/dL (nocturna) y 0,20 ± 0,04 g/dL (diurna) respectivamente, siendo en este grupo donde se produce una variación estadística (P < 0,05), en los niveles de nitrógeno total, aumentando en las muestras nocturna respecto a las diurnas (fig. 1).

Acerca del contenido de proteína láctea en esta población a estudio, para el grupo con leche de calostro se cuantificó una concentración de 1,88 ± 0,4 g/dL (nocturna) y 1,81 ± 0,3 g/dL (diurna), para el grupo de transición fue 1,62 ± 0,3 g/dL (nocturna) y 1,59 ± 0,3 g/dL (diurna). Y por último para el grupo con leche madura 1,35 ± 0,3 g/dL (nocturna) y 1,26 ± 0,3 g/dL (diurna) respectivamente, siendo en este grupo de nuevo donde se produce un incremento estadísticamente significativo (P < 0,05) en los niveles de proteína, entre las muestras diurnas y nocturnas (fig. 1).

Discusión

Con respecto a los resultados de nitrógeno total y proteína, observamos diferencias entre las tres etapas de lactancia, obteniéndose los mayores valores de ambos parámetros durante la etapa calostral. En las etapas posteriores, es decir, en transición y madura, aparece una disminución progresiva de estas variables, encontrándose las concentraciones mínimas en la leche madura.

Respecto a la variabilidad en un periodo de 24 horas entre muestras diurnas y nocturnas, cabe incidir que los valores de nitrógeno total y proteínas en las muestras nocturnas superaron ligeramente a los valores diurnos, coincidiendo con lo descrito por Cregan y cols.[8] para la prolactina donde se observó un aumento de dicha hormona en la leche materna durante el periodo comprendido entre las 22:00 y las 10:00 horas. Por ello podría

ser consistente la idea de la variación de componentes en proteínas[9], ya que existen cambios circadianos para otros macronutrientes como la lactosa, cuya menor concentración acontece en una población analizada a las 19:00 h[10], mientras que para otros oligosacáridos dicha hora coincide con el momento de mayor concentración. A su vez para otros micronutrientes de la leche humana, dicha variabilidad circadiana ya ha quedado patente, como fue el caso de los minerales sodio y potasio y de elementos traza como: hierro, cobre y zinc[11,12].

Dicho incremento en las muestras del periodo nocturno, sobre todo en muestras pertenecientes a madres con lactancia instaurada y donde el periodo de tomas a lo largo del día se encuentra muy regulado y establecido de forma constante, podría deberse al balance energético de la madre y a su regulación hormonal a través de la lactancia, donde por ejemplo la leptina juega un papel determinante al disminuir sus niveles tras el periodo de lactancia, aumentando en modelo animal durante el periodo nocturno[13].

Otra de las causas podría ser la pauta de temporalidad pandrial establecida por el lactante, donde en una lactancia madura son mayores las tomas durante el periodo diurno lo cual podría suponer que tras ese mayor número de ingestas el aporte proteico es menor que durante la noche, donde el periodo postpandrial es mayor debido al menor número de tomas, aunque como hándicap para el lactante, tendría menor digestibilidad y mayor carga renal durante la noche por los solutos derivados de la ingesta proteica[14].

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer su colaboración a todo el personal de la Unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil de Badajoz, así como a Dª Elena Circujano, técnico de nuestro laboratorio.

Referencias

1. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Commentary on breast feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics* 1976; 57: 278-285.
2. Kunz C, Lönnerdal B. Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr* 1992; 81: 107-112.
3. Mitoulas LR, Kent JC, Cox DB, Robyn AO, JL Sherriff, Hartmann PE. Variation in fat, lactose and protein in human milk over 24 h and throughout the first years of lactation. *Br J Nutr* 2002; 88: 29-37.
4. Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 657-661.
5. Cross NA, Hillman Ls, Forte LR. The effects of calcium supplementation , duration of lactation, and time of day on concentrations of parathyroid hormone-related protein in human milk:pilot study. *J Hum Lact* 1998; 14: 111-117.
6. Agrimonti F, Frairia R, Fornado D, Torta M, Borretta G, Trapani G, Bertino E, Angeli A. Circadian and circaseptan rhythmicities in corticosterid-binding globulin (CBG) binding activity of human milk. *Chronobiologia* 1982; 9: 281-90.
7. Sánchez CL, Cubero J, Sánchez J, Chanclón B, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C. The possible role of human milk nucleotides as sleep inducers. *Nutr Neurosci* 2009; 12: 2-8.
8. Cregan MD, Mitoulas LR, Hartmann PE. Milk prolactin, feed volume and duration between feeds in women breastfeeding their full-term infants over a 24 h period. *Exp Physiol* 2009; 87: 207-214.
9. Lammi-Keefe CJ, Ferris AM, Jensen RG. Changes in human milk at 06:00, 10:00, 14:00, 18:00 and 22:00 h. J. Pediatr. *Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 83-88.
10. Viverge D, Grimmonprez L, Cassanas G, Bardet L, Solare M. Diurnal Variations and within the feed in lactose and oligosaccharides of human milk. *Ann Nutr Metab* 1986; 30: 196-209.
11. Keenan BS, Buzek SW, Gaza C. Cortisol and its possible role in regulation of sodium and potassium in human milk. *Am J Physiol* 1983; 244: 253-261.
12. Picciano MF, Guthrie HA. Copper, iron, and zinc contents of mature milk. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 242-254.
13. Vernon RG, Denis RG, Sorensen A, Willianms G. Leptin and the adaptations of lactation in rodents and rumiants. *Horm Metab Res* 2002; 34: 678-685.
14. Rodríguez J. Fisiología del equilibrio hidroelectrolítico en el recién nacido y lactante. Bol. S. *Vasco-Nav Pediatr* 2000; 34: 77-80.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):515-521
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Efecto del soporte nutricional sobre la supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

J. J. López Gómez[1], M.ª D. Ballesteros Pomar[1], F. Vázquez Sánchez[2], A. Vidal Casariego[1], A. Calleja Fernández[1] y I. Cano Rodríguez[1]

[1]Sección de Endocrinología y Nutrición. [2]Sección de Neurología. Complejo Asistencial de León. España.

Resumen

Introducción: **La desnutrición influye en la morbimortalidad del paciente con ELA. La unidad de nutrición debe evaluar al paciente precoz y periódicamente ofreciendo las medidas necesarias en la evolución de la enfermedad.**

Métodos: **Estudio retrospectivo de cohortes en el que se analizaron 46 pacientes con diagnóstico de ELA, de los cuáles 21 se encontraban en tratamiento nutricional. Se estudió la edad, forma de inicio de la enfermedad, fecha de entrada en protocolo nutricional, la colocación o no de PEG, y la supervivencia. Se realizó un test de Breslow comparando pacientes que estuvieron en protocolo nutricional respecto de aquellos que no recibieron terapia nutricional, y de aquellos que entraron antes en protocolo respecto de los que entraron después.**

Resultados: **Existió un aumento en la mediana de supervivencia en los pacientes en tratamiento nutricional tanto en ELA bulbar (452 *vs* 55 días) como en ELA espinal (1.798 *vs* 357 días; p = 0,002). La mediana de retraso en el inicio de tratamiento nutricional en la ELA espinal fue de 557 días mientras que en la ELA bulbar fue de 230 días: en la ELA espinal los que entraron en protocolo nutricional antes de la mediana tuvieron una supervivencia de 325 días respecto a 181 días (p = 0,09); en la ELA bulbar los que entraron antes de la mediana tuvieron una supervivencia de 435 días respecto a 177 días (p = 0,38).**

Conclusiones: **La entrada de los pacientes con ELA en un protocolo nutricional conlleva un aumento de la supervivencia. Existe una ventaja en la evolución en los pacientes que comienzan antes el tratamiento nutricional.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:515-521)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4584

Palabras clave: *Esclerosis lateral amiotrófica. Nutrición. Gastrostomía endoscópica percutánea. Disfagia.*

Correspondencia: Juan José López Gómez.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Asistencial de León.
Altos de Nava, s/n.
24008 León. España.
E-mail: jjlopez161282@hotmail.com

Recibido: 3-XI-2009.
Aceptado: 22-XI-2009.

EFFECT OF NUTRITIONAL SUPPORT ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Abstract

Introduction: **Malnutrition affects morbidity and mortality of patients with ALS. The nutrition unit should evaluate these patients early and regularly providing the necessary steps in the evolution of the disease.**

Methods: **A retrospective cohort study in which we analyzed 46 patients diagnosed with ALS, 21 of them received nutritional therapy. We studied age, mode of onset, date of entry into a nutritional protocol, placement of PEG and survival. We performed a test of Breslow comparing patients who were at nutritional protocol with those not receiving nutritional support, and those who received early nutritional therapy with those with delayed nutrition.**

Results: **There was an increase in median survival for patients in nutritional therapy in bulbar ALS (452 *vs* 55 days) and in spinal ALS (1,798 *vs* 357 days) (p = 0.002). The median delay in the initiation of nutritional therapy in spinal ALS was 557 days while in bulbar ALS was 230 days. The survival in the spinal ALS of those who entered into nutritional protocol before the median survival was 325 days to 181 days (p = 0.09) while in bulbar ALS those who entered before had a median survival of 435 days to 177 days (p = 0.38).**

Conclusions: **The entry of patients with ALS in a nutritional protocol increases survival. There is an advantage in the evolution of patients with early nutritional treatment.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:515-521)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4584

Key words: *Amyotrophic lateral sclerosis. Nutrition. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Dysphagia.*

Abreviaturas

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica.
PEG: Gastrostomía endoscópica percutánea.
GRI: Gastrostomía radiológicamente insertada.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica degenerativa que se produce por una alteración de las neuronas de la vía piramidal lo que da lugar a distintos trastornos motores que van apareciendo de manera progresiva. Se distinguen dos tipos de ELA en función de su forma de inicio: una ELA espinal que se inicia con trastornos motores a nivel de extremidades y una ELA bulbar con trastornos motores a nivel de pares craneales[1].

La ELA esporádica tiene una incidencia en países occidentales de entre 1,5-2,7 casos nuevos por 100.000 personas/año (en España 1 caso nuevo por 100.000 personas/año)[2] con una prevalencia de entre 2,7-7,4 por 100.000 personas (en España 3,5 casos por 100.000 habitantes)[2]. La distribución es similar en hombres y mujeres, dándose en edades entre 55 y 65 años. La mortalidad varía entre 1,45-2,55 por 100.000 personas/año. La supervivencia media en estos pacientes desde el diagnóstico es de entre 2 y 5 años[3,4]. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos un 5% de los pacientes con ELA tienen un componente familiar con una herencia autosómica dominante con alta penetrancia[5].

Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida de fuerza y del tono de la masa muscular, disminuyendo la misma por las consecuentes alteraciones tróficas y por un estado de malnutrición más o menos temprana.

El tratamiento de esta enfermedad puede ser: a) etiológico, basado en el control de la excitotoxicidad sobre las neuronas que produce el daño, con resultados bastantes discretos sobre el pronóstico[6]; b) sintomático, en el que tienen especial importancia el soporte respiratorio y nutricional[7].

La malnutrición es frecuente en este tipo de pacientes caracterizada por una pérdida de peso en relación con la disminución de la ingesta: por la disfagia, anorexia, trastornos gastrointestinales o por debilidad en la extremidad superior; y, por otra parte, un aumento de los requerimientos energéticos por un hipercatabolismo paradójico[8].

Este déficit nutricional incrementa la pérdida de masa magra y grasa acelerando la atrofia muscular, especialmente de la musculatura respiratoria, por otra parte ocasiona una disfunción del sistema inmune incrementando el riesgo de infecciones. Ambas situaciones desencadenan la muerte de manera más temprana[9].

Se suele remitir a los pacientes afectos de ELA a la consulta de nutrición ante los primeros indicios de disfagia, lo que suele darse en la mayoría de los casos en fases muy avanzadas de la enfermedad.

Ante los datos expuestos se decidió estudiar si la nutrición influye en la evolución de la enfermedad, planteándonos los siguientes objetivos: 1) Demostrar que la intervención nutricional mejora la supervivencia en el paciente con ELA. 2) Demostrar que la entrada precoz en un protocolo nutricional mejora la supervivencia en pacientes con ELA. 3) Demostrar que la implantación de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) en pacientes con ELA mejora su evolución y supervivencia.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de cohortes. Todos los pacientes se encontraban diagnosticados de ELA y se describió una cohorte de pacientes en seguimiento por el especialista en Endocrinología y Nutrición y otra cohorte de pacientes sin ese seguimiento. Dentro de los pacientes con nutrición se distinguió entre aquellos portadores de PEG y aquellos que no lo eran.

Pacientes

Los pacientes se reclutaron a partir del servicio de codificación del Complejo Asistencial de León estableciendo como criterio de selección el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. Se seleccionaron pacientes desde el año 1995 y, de estos, se excluyeron aquellos cuya supervivencia superaba el intervalo medio de supervivencia (24-60 meses), debido a que se suele tratar de casos que no se corresponden con la evolución natural de la enfermedad. Se estratificaron los pacientes en función de la forma de inicio de la ELA (bulbar o espinal).

Se encontraron un total de 46 pacientes de los cuales se seleccionaron 45 y se desechó 1 paciente. De estos 45 pacientes: 29 tenían diagnóstico de ELA espinal y 16 de ELA bulbar (fig. 1).

Se consideraron pacientes con nutrición aquellos que estuvieron en un protocolo nutricional durante un tiempo mayor de 30 días, de la misma manera consideramos portadores de PEG a los que la tuvieron al menos durante 30 días. Se acotó de esta manera porque la intervención nutricional en un período tan corto no influye en el pronóstico[10,11,12,13].

Revisión de los pacientes

A partir de aquí se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas de la que se obtuvieron: sexo; fecha de nacimiento; fecha de diagnóstico de la ELA (se tomó la fecha en la que en la historia clínica aparecía el diagnóstico cierto de ELA); fecha de inicio del

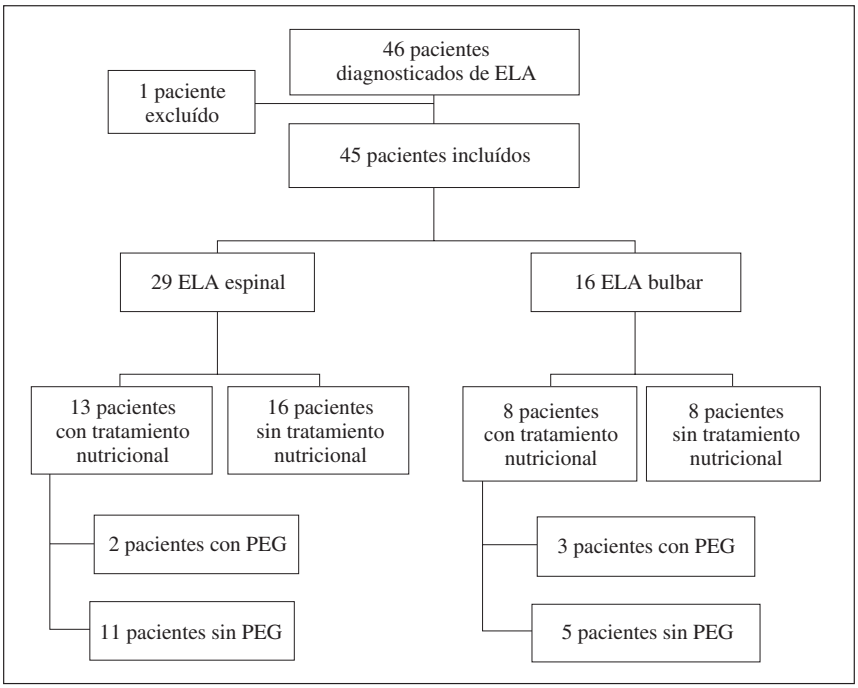


Fig. 1.—Estratificación y distribución de los pacientes estudiados en los distintos grupos.

tratamiento nutricional (se tomó como fecha aquella en la que se realiza la primera consulta con el especialista en Endocrinología y Nutrición); fecha de inicio de tratamiento con gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) (en aquellos pacientes en tratamiento nutricional en los que se realizó PEG); última fecha (última fecha a la que se hacía referencia en la historia de neurología o nutrición); fecha de muerte (reflejada en el informe de exitus del paciente; en pacientes con un retraso de más de 6 meses sin causa justificada a la asistencia a la consulta, con mal estado general y/o derivación a centro de larga estancia se le considera fecha de exitus probable).

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva de los datos recogidos de la historia se calcularon las medias y medianas de edad, de retraso en el inicio de la nutrición, en la implantación de la PEG y de supervivencia en todos los grupos.

La supervivencia se midió calculando los días en función del lapso de tiempo entre el diagnóstico y la última fecha reflejada en la historia o la fecha de éxitus en el caso de que la hubiese.

Se procedió a realizar un análisis de la supervivencia mediante el test de Breslow (Kaplan-Meier) de los datos obtenidos comparando: a) El grupo de pacientes en protocolo nutricional y los que no lo estaban. b) Dentro del grupo de pacientes con nutrición aquellos portadores de PEG y aquellos que no lo eran. c) Entre los pacientes en protocolo nutricional aquellos que entraron antes de la mediana de retraso de inicio de dicho protocolo y los que entraron después, para valorar si la entrada temprana mejoraba la supervivencia de los pacientes. Se analizó sobre el total de pacientes y estratificando en función del tipo de ELA (espinal o bulbar) ya que cada una tiene un pronóstico diferente.

Los resultados se expresan en forma de media (desviación estándar) y mediana. Se considera estadísticamente significativa un valor $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron un total de 45 pacientes (26 hombres y 19 mujeres), 29 pacientes (69,44%) padecían ELA espinal y 16 pacientes (35,56%) ELA bulbar. Un 46,67% de los pacientes entraron en protocolo nutricional y a un 11,11% se les implantó PEG: en ELA espinal 13 pacientes (2 pacientes con PEG) y en ELA bulbar 8 pacientes (3 pacientes con PEG).

La media de edad en pacientes con nutrición era de 63,37 (13,17) años [(ELA bulbar: 68,72 (9,22) años; ELA espinal: 59,66 (14,50) años] y en pacientes sin nutrición 68,44 (11,18) años [(ELA bulbar: 69,85 (7,69) años; ELA espinal: 67,73 (12,74) años)]. No se encontró diferencia significativa entre los distintos grupos ($p = 0,165$).

La mediana de retraso entre el diagnóstico y la primera consulta de Nutrición es de 230 días en los

Tabla I
Mediana de supervivencia en función de la entrada o no en protocolo nutricional, estratificando en función del tipo de ELA

Supervivencia (mediana)	*Bulbar*	*Espinal*
Nutrición	452 días	1.798 días
No nutrición	55 días	357 días

Tabla II
Mediana de supervivencia en función de la implantación o no de GEP, estratificando en función del tipo de ELA

Supervivencia (mediana)	*Bulbar*	*Espinal*
PEG	461 días	873 días
No PEG	330 días	911 días

pacientes con ELA bulbar y de 557 días en ELA espinal. Entre estos pacientes los portadores PEG tienen un retraso en la implantación desde el diagnóstico de 933,40 (1.398,58) días [(en ELA bulbar 255,75 (250,58) y en ELA espinal 1.385,17 (1.694,37) días)].

La media de supervivencia en pacientes con ELA que entraron en un protocolo nutricional durante más de 30 días fue 1.568,62 (388,80) días, con una mediana de 873 días (IC 95%: 494,5-1.251,5), mientras que en pacientes que no entraron la media fue 572,05 (136,05) y la mediana 214 días (IC 95%: 0-479,3, p = 0,013). La diferencia resultó significativa con p = 0,004.

Estratificando en función del tipo de ELA también existió una mejora en la supervivencia en pacientes con nutrición de manera significativa con p = 0,002 (tabla I). Observamos un aumento en la probabilidad de supervivencia en pacientes con ambos tipos de ELA dentro del grupo que estaban en protocolo nutricional (fig. 2).

Dentro del grupo de pacientes en tratamiento nutricional se colocó PEG en 5 pacientes (2 en ELA espinal y 3 en ELA bulbar) y la tuvieron durante más de 30 días. Al comparar los datos con el resto de pacientes en tratamiento nutricional la mediana de supervivencia fue de 873 días respecto a 513 días en el grupo sin PEG (con y sin nutrición), aunque estos resultados fueron no significativos p = 0,258. Estratificando en función del tipo de ELA se observó una discreta mejoría en la supervivencia de los pacientes con ELA bulbar (tabla II), pero tampoco resultó significativo.

Entre los pacientes en tratamiento nutricional: a) En ELA bulbar la mediana de retraso de inicio del tratamiento fue de 230 días, aquellos que entraron antes de

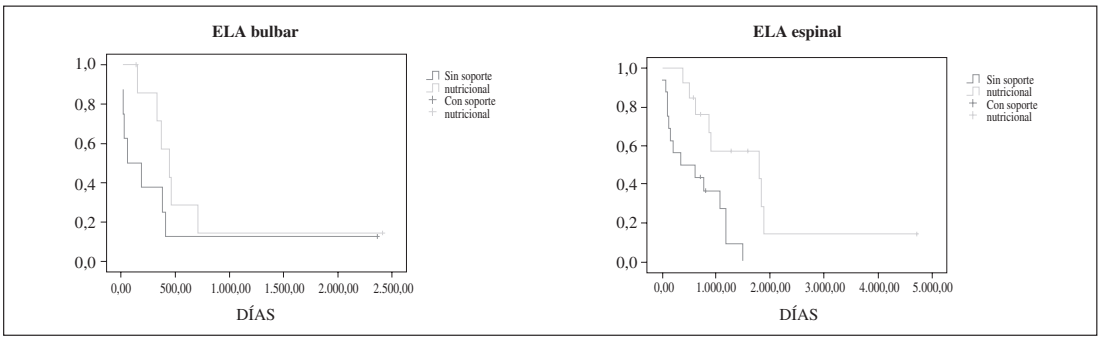


Fig. 2.—Curvas de probabilidad de supervivencia estratificando en función del tipo de ELA.

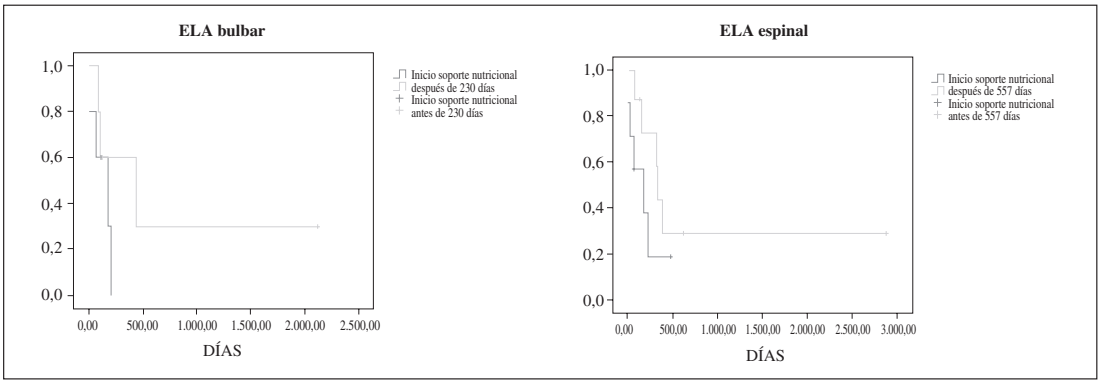


Fig. 3.—Curvas de probabilidad de supervivencia estratificando en función del momento de inicio de la nutrición.

la mediana tuvieron una media de supervivencia de 806,5 (442,15) días respecto a 128,90 (41,82) días en los que entraron después (mediana: 435 *vs* 177 días). La diferencia no fue significativa p = 0,36. b) En ELA espinal la mediana de retraso de inicio del tratamiento fue de 557 días, aquellos que entraron antes de la mediana tuvieron una media de supervivencia de 1.024,5 (452,47) días respecto a 185,57 (64,91) días en los que entraron después (mediana: 325 *vs* 181 días). Los resultados tampoco fueron significativos p = 0,09 (fig. 3).

Discusión

El beneficio de la nutrición en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica es un hecho contrastado y recomendado en las guías clínicas publicadas a este respecto[14,15]. Los objetivos de la intervención nutricional son, en primer lugar, asegurar las necesidades de energía, líquidos, vitaminas y minerales. En segundo lugar, prevenir las complicaciones de la disfagia como la aspiración[7], para ello usamos las siguientes técnicas: a) Medidas higiénico-dietéticas, para aumentar la ingesta ante el hipercatabolismo existente y mejorar la deglución[9]: consejo dietético; consistencia de la comida; medidas mecánicas. b) Medidas intervencionistas, en pacientes con desnutrición severa: gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) (requiere una capacidad vital mayor del 50% y un estado nutricional aceptable); gastrostomía radiológicamente insertada (GRI)(en aquellos pacientes con capacidad vital < 50% se ha mostrado más segura que la GEP y con beneficios en la supervivencia)[16,27]; sonda nasogástrica (en pacientes con mal estado general que no soportan una intervención más agresiva); nutrición parenteral (en el paciente en estado terminal, es una técnica segura y bien tolerada que estabiliza el peso y los parámetros nutricionales)[17].

El objetivo de este estudio era comprobar el cumplimiento de las guías en nuestro centro e ir un paso más allá evaluando si la precocidad en la implantación de las distintas medidas (más o menos intervencionistas) puede ser un factor que influya en el pronóstico y, por lo tanto la supervivencia de los pacientes.

Este estudio nos ha ayudado a comprobar la situación de la enfermedad en el área de salud de León aunque no fuese el fin último del mismo. La distribución de la población con diagnóstico de ELA en León se corresponde con las características epidemiológicas en el resto de España[2], con un ligero predominio en varones (26 hombres frente a 19 mujeres) y una media de edad en torno a los 65 años. Menos de la mitad de los pacientes estuvieron en seguimiento por un especialista en Nutrición, al no ser derivados o por ser derivados en etapas demasiado tardías de la evolución en las que la intervención nutricional ya no podía implicar un cambio en el pronóstico y la calidad de vida.

Entre los pacientes que fueron seguidos por el endocrinólogo el retraso de la derivación a la consulta fue muy elevado sobre todo en ELA espinal (557 días) siendo bastante menor en ELA bulbar (230 días), lo que se puede achacar a que el paciente es enviado con la aparición de las primeras manifestaciones de la disfagia (atragantamiento con los líquidos, tos con la ingesta…), cuya aparición y progresión es muy variable[24]. Este retraso en la derivación supone una mayor influencia de los factores que desencadenan la desnutrición, sobre todo en ELA espinal, lo que nos podría empeorar el pronóstico[8].

Existe un aumento notable de la probabilidad de supervivencia en los pacientes que estuvieron en tratamiento nutricional respecto de los que no lo estuvieron con resultados altamente significativos. Para evitar el sesgo debido a la progresión irregular de la enfermedad se estratificaron los pacientes en dos grupos (ELA bulbar y ELA espinal) obteniendo un incremento en la supervivencia en ambos grupos. Esto demuestra la hipótesis del estudio y corrobora los datos de los distintos estudios realizados a este respecto[18].

Dentro de los pacientes que entraron en protocolo nutricional, se valoró la utilidad de la entrada precoz en el mismo teniendo en cuenta la mediana de supervivencia en cada uno de los grupos. Se obtuvo una ventaja de la supervivencia en aquellos pacientes que entraron antes pero sin significación estadística, en relación probablemente con el escaso número de pacientes analizados (13 pacientes en ELA espinal y 8 pacientes en ELA bulbar).

No se pudieron comparar los diferentes parámetros nutricionales entre el grupo control y el grupo de estudio[19], al no existir una valoración de éstos desde el diagnóstico. Tampoco se realizaron cuestionarios de calidad de vida para estimar la situación clínica y social del paciente y la influencia de la nutrición en ellas[20].

Estos resultados plantean la necesidad de estandarizar la atención al paciente con ELA desde un punto de vista multidisciplinar en la cual la nutrición tiene un papel primordial, más teniendo en cuenta que el tratamiento etiológico con riluzole e IGF-1 recombinante no tiene un impacto importante en la supervivencia (2-3 meses) ni resulta coste-efectivo[21]. Se debería realizar la derivación al especialista en Nutrición al diagnóstico o en estadios iniciales de la enfermedad para evitar los efectos del hipercatabolismo y, sobre todo, antes de la aparición de la disfagia[22]. La disfagia es uno de los hechos que condiciona el pronóstico porque acelera el deterioro nutricional y da lugar a complicaciones, como la neumonía por aspiración que pueden provocar la muerte prematura. Normalmente aparece tarde y de manera muy variable en la ELA espinal, pero suele ser uno de los primeros síntomas en la ELA bulbar[23,24]. Es necesario detectar la disfagia de manera precoz para lo que se utiliza: la realización de una anamnesis detallada, test de disfagia basados en el uso de distintas sustancias de consistencia variable, la manometría esofágica y la videofluoroscopia que es el "gold standard"[25,26].

Otra de las características estudiadas era valorar la influencia de la PEG en la supervivencia No existe ningún ensayo aleatorio controlado que demuestre que mejora la supervivencia pero se ha observado una ventaja en la misma en los portadores en estudios de cohortes prospectivos[27]. También ha demostrado que ayuda a la ingesta nutricional adecuada y la estabilización del peso[28].

El número de pacientes a los que se les implantó PEG y la tuvieron más de 30 días fue muy escaso (5 pacientes (2 en ELA espinal y 3 en ELA bulbar)), con un retraso muy importante desde el diagnóstico y con la disfagia plenamente instaurada. Como consecuencia se obtuvieron resultados muy poco valorables de los que no se pueden sacar conclusiones significativas. La PEG es una técnica que, en esta enfermedad, tiene una utilidad contrastada asegurando la ingesta y manteniendo el peso, pero resultados muy dispares en cuanto a supervivencia y calidad de vida debido a la dificultad de realizar estudios con resultados consistentes[22]. Por otra parte el retraso de la PEG se puede relacionar con el potente componente psicológico de su implantación en el paciente en fases tempranas de la enfermedad donde podría tener un mayor impacto en la supervivencia. Esta situación nos lleva a una ejecución tardía de la técnica, en una fase avanzada de la enfermedad donde los efectos son más modestos y que incluso puede empeorar el curso de la misma[29,30].

Las principales limitaciones de este estudio son por una parte las debidas a la evolución de la enfermedad al existir una gran dispersión en los datos de supervivencia; por otra parte las relacionadas con el escaso número de pacientes en protocolo nutricional.

Conclusiones

En conclusión, el soporte nutricional se asocia a un aumento de la supervivencia de los pacientes con ELA. Aunque se hace necesario un estudio prospectivo con un mayor número de casos en el que poder valorar de manera fehaciente que su intervención precoz y la implantación de gastrostomía endoscópica percutánea son actuaciones que pueden mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Andrews J. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical management and research update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9 (1): 59-68.
2. Prieto Yerro I, García Ortiz T, Martín Martínez MT, Cortés Rubio JA, López Arteaga N. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid: MSC; 2007.
3. Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. Part 1. *Neurology* 1954; 4: 355-78.
4. Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. Part 2. *Neurology* 1954; 4: 355-78.
5. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PM et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921-938.
6. Brooks BR. Managing amyotrophic lateral sclerosis: slowing disease progression and improving patient quality of life. *Ann Neurol* 2009; 65 (Suppl. 1): S17-23.
7. Hardiman O. Symptomatic treatment of respiratory and nutritional failure in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 245-251.
8. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux H, Ferrier A et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. J Neurol [pendiente de publicación] 2009 [Citado el 2 de junio de 2009] Disponible en: URL: http://www.springerlink.com/content/1652602575571k33/.
9. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis. [edición electrónica] 2009 [citado 15 mayo 2009]; 4:3. Disponible en URL:http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=19192301
10. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Del Plano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 695-8.
11. Kasarkis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CTNF trials. *J Neurol Sci* 1999; 169 (1-2): 118-25.
12. Chiò A, Galletti R, Finocchiaro C, Righi D, Ruffino MA, Calvo A, et al. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (4): 645-7.
13. Borasio GD, Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1997; 244 (Suppl. 4): S11-7.
14. Ludolph AC. 135th ENMC International Workshop: Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis 18-20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 530-538.
15. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PM et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 195-213.
16. Chio A, Bottachi E, Buffe C, Mutani R, Mora G. Possitive effects of ALS tertiary centres on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psichiatry* 2006; 77: 948-950.
17. Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Lardillier D, Pouget J. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: an observational study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 42-46.
18. Hefferman C, Jenkinson C, Holmes T, Feder G, Kupfer R, Nigel Leigh, Mc Gowan et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5 (2): 72-83.
19. Rio A, Cawadias E. Nutritional advice and treatment by dietitians to patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease: a survey of current practice in England, Wales, Northern Ireland and Canada. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 3-13.
20. Bromberg MB. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19 (3): 591-605.
21. Ginsberg G, Lowe S. Cost effectiveness of treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (6): 389-91.
22. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 1999; 53: 1059.
23. Kühnlein P, Gdynia HJ, Sperfeld AD, Lindner-Pfleghar B, Ludolph AC, Prosiegel M et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 (7): 366-74.
24. Ryuzaburo H, Tayama N, Takaharu N. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 247-254.

25. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volumen-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008; 27: 806-15.
26. Clavé P, Terré R, Kraa M, Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 2: 119-31.
27. Langmore SE, Kasarskis EJ, Manca ML, Olney RK. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004030.
28. Klor BM, Milianti FJ. Rehabilitation of neurogenic dysphagia with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Dysphagia* 1999; 14 (3): 162-4.
29. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol* 2004; 251: 813-817.
30. Cline D. Nutrition Issues and tools for Palliative Care. Home Healthc. *Nurse* 2006; 24 (1): 54-7.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):522-527
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Estudio de estabilidad de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas neonatológicas con lípidos

F. Tuan, M. Montalto, M.ª B. Pell, M. Bianchi, S. Pendica y M.ª L. Traverso

Laboratorio de Terapia Intravenosa LATIVSA. Rosario. Argentina.

Resumen

La estabilidad de Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas (MNPE) es un aspecto fundamental de estas formulaciones, con impacto en la seguridad del paciente y la calidad de la atención. En emulsiones lipídicas, un criterio para determinar su estabilidad física es en base al incremento del número de glóbulos lipídicos de diámetro mayor a 500 nm, generados por coalescencia de glóbulos de pequeño tamaño en el tiempo.

***Objetivos:* Determinar tamaño medio de los glóbulos lipídicos que componen la fase interna en emulsiones de MNPE, a los fines de evaluar su estabilidad y poder establecer el tiempo de vida útil de las mismas. Evaluar perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el de la emulsión lipídica base.**

***Método:* Análisis del tamaño de glóbulo lipídico mediante técnica de dispersión dinámica de la luz en una fórmula neonatológica de uso frecuente, almacenada en diferentes períodos de tiempos y temperaturas.**

***Resultados:* En ninguna de las muestras analizadas el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la MNPE supera el límite recomendado en bibliografía de referencia. El tamaño medio de los glóbulos lipídicos y su distribución en la emulsión base no manifiesta cambios significativos al formular la MNPE.**

***Discusión:* Los datos obtenidos permiten considerar que la MNPE evaluada poseería una estabilidad mayor al período de vida útil asignado hasta el momento por el Laboratorio productor. Profundizar investigación con otras formulaciones de MNPE para optimizar estimaciones de límites de vida útil de este tipo de emulsiones.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:522-527)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4689

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Emulsiones lipídicas. Estabilidad. Mezclado. Triglicéridos de cadena media.*

STABILITY STUDY OF PAEDIATRIC EXTEMPORANEOUS PARENTERAL NUTRITION WITH LIPIDS

Abstract

Stability of extemporaneous parenteral nutrition is a critical aspect of these formulations, with impact in patient safety and quality of service. In lipid emulsions physical stability can be assessed by the increase in the number of lipid globules of size superior than 500 nm, generated by coalescence of small globules during time.

***Objectives:* to determine medium size of the lipid globules that compose the internal phase of TNA, in order to evaluate its stability and establish beyond-use date of the parenteral nutrition. To evaluate distribution profile of the lipid globules in the parenteral nutrition and compare it with this of the lipid emulsion used as raw material.**

***Method:* globule size assessment by dynamic light scattering in a paediatric extemporaneous parenteral nutrition formula of frequent use, stored in different periods of time and temperatures.**

***Results:* medium globule size of the parenteral nutrition analyzed samples did not exceed the limit recommended by literature. Medium size and distribution of the lipid globules in the original lipid emulsion did not have significative changes after the compounding of the parenteral nutrition.**

***Discussion:* obtained data allow to consider that the extemporaneous parenteral nutrition evaluated would have a beyond-use date superior than the one now in use. This research must be deepened by the study of other formulas of parenteral nutrition in order to optimize the setting of beyond-use date.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:522-527)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4689

Key words: *Parenteral nutrition. Lipid emulsions. Stability. Compounding. Medium-chain triglycerides.*

Correspondencia: Federico Tuan.
Laboratorio de Terapia Intravenosa LATIVSA.
Rosario. Argentina.
E-mail: federicotuan@hotmail.com

Recibido: 10-XII-2009.
1.ª Revisión: 17-II-2010.
Aceptado: 21-VI-2010.

Abreviaturas

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
csp: "cantidad suficiente para".
DDL: Dispersión dinámica de la luz.
D_{DDL}: Tamaño medio de glóbulo lipídico.
DTG: Distribución de tamaños de los glóbulos lipídicos.
ECF: Espectroscopia de correlación fotónica.
EVA: Etilén-vinil-acetato.
LCT: Triglicéridos de cadena larga.
MCT: Triglicérdos de cadena media.
MNPE: Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporáneas.
%P/V: Relación de porcentaje peso en volumen.
USP 31: United States Pharmacopeia, Edición 31.

Introducción

El agregado de emulsiones lipídicas a las mezclas de nutrición parenteral brinda un sistema de combustión mixto (hidratos de carbono más lípidos) que evita el exceso de cualquiera de estas dos fuentes de energía y sus complicaciones concomitantes. Su administración continua y conjunta posee múltiples beneficios, ya descriptos en diferentes publicaciones, entre ellos: es "más fisiológica", brinda mayor tolerancia, mejora el equilibrio de nitrógeno, disminuye el estado hiperinsulinémico y sus consecuencias negativas, simplifica el tratamiento de soporte nutricional, y disminuye la posibilidad de contaminación por manipulación[1,2].

Las mezclas de nutrición parenteral extemporáneas (MNPE) son aquellas contenidas en un envase único, compuestas por hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y/o fármacos, destinadas a un paciente individualizado, y con un reducido período de vida útil[3].

Estas mezclas son complejas por contener más de cincuenta entidades químicas diferentes, con alto potencial de interacción entre si y su entorno, tanto durante su elaboración y conservación hasta su posterior administración al paciente. Por lo tanto, la compatibilidad y estabilidad de las mezclas es una responsabilidad que debe asumirse como un aspecto más del cuidado del paciente[4].

La estabilidad de las mezclas se encuentra afectada por diferentes factores: pH de la solución, concentración de aminoácidos, tipo y concentración de lípidos, concentración de cationes divalentes, orden de mezclado, agregado de oligoelementos traza, presencia de oxigeno, exposición a la luz y temperaturas extremas[5,6,7,8]. El proceso de mezclado ejerce una gran influencia en la seguridad de la mezcla final, durante el mismo se inician procesos de degradación e interacciones químicas que son clínicamente importantes (oxidación, precipitación, coalescencia, entre otros)[9]. En el caso particular de mezclas para neonatología, el elevado aporte de calcio y de fósforo que requieren estos pacientes, necesario para la osteogénesis, suma posibilidades de alterar la estabilidad, por lo cual debe ser restringido hasta valores considerados seguros desde el punto de vista de la compatibilidad[6,10].

A lo anterior se suma el hecho de que las emulsiones lipídicas usadas como aporte de ácidos grasos son termodinámicamente inestables, esto se manifiesta como un incremento del número de glóbulos lipídicos de gran diámetro, generados por coalescencia de la población inicial de glóbulos de tamaño inferior a 500 nm, cuando el surfactante falla en mantener una carga de superficie efectiva asociada al potencial zeta[11]. Esto es crucial para la seguridad de la mezcla y del paciente, ya que puede conducir a una obturación de los capilares pulmonares con los glóbulos de gran diámetro. Por lo cual, un criterio propuesto para determinar su estabilidad física es en base al incremento del número de glóbulos lipídicos de diámetro superior a 500 nm en el transcurso del tiempo[12]. Diferentes estudios han demostrado que la utilización como materia prima de mezcla de lípidos MCT-LCT (triglicéridos de cadena media-triglicéridos de cadena larga) otorgan mayor estabilidad, considerándose que los MCT logran una ubicación interfacial más favorable en la superficie del glóbulo[13,14].

Todo el circuito de utilización de mezclas de nutrición parenteral extemporáneas, desde su prescripción hasta el monitoreo de su administración, debe asegurar sus principales requisitos: estabilidad, compatibilidad y esterilidad, en busca de lograr la efectividad de la nutrición y contribuir a la seguridad del paciente.

Por todo lo anterior, la asignación del tiempo de vida útil de la mezcla se debe basar en la mejor información disponible que asegure que esas reacciones no progresen hasta un punto en que la infusión produzca efectos adversos clínicamente evidentes[9].

Nuestro estudio busca obtener datos de estabilidad de las mezclas de nutrición parenteral elaboradas, a través de la medición del tamaño medio de los glóbulos lipídicos, a los fines de optimizar la estimación de su tiempo de vida útil.

Objetivos

Determinar el tamaño medio de los glóbulos lipídicos que componen la fase interna en emulsiones de MNPE, a los fines de evaluar su estabilidad y poder, mediante estudios sucesivos, establecer el tiempo de vida útil de las mismas. A su vez, complementando el objetivo anterior, se propone también evaluar el perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el correspondiente a la emulsión lipídica base utilizada como materia prima, para evidenciar si existen alteraciones del mismo como consecuencia del proceso de elaboración.

Métodos

Para comenzar con los estudios de estabilidad se escogió una formulación para nutrición parenteral de tipo neonatológica. Los motivos por los cuales fue elegido este tipo de fórmula son: su mayor frecuencia de prescripción respecto a las fórmulas nutricionales de pediatría y adultos por parte de los servicios de salud atendidos por nuestro laboratorio, y el desafío farmacotécnico en la elaboración de fórmulas que requieren elevadas concentraciones de calcio y fósforo pudiendo generar mayor inestabilidad fisicoquímica de la emulsión. Como consecuencia de esto último, se han desarrollado numerosas investigaciones con el fin de determinar la estabilidad de estas mezclas, que se han considerado para el desarrollo de este estudio[12,15] .

La MNPE seleccionada es del tipo 3 en 1, compuesta por los macronutrientes dextrosa, aminoácidos y lípidos; los micronutrientes calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio; los oligoelementos zinc, manganeso, molibdeno, cromo, cobre y selenio y las vitaminas en forma de complejo multivitamínico que posee una mezcla de las variantes hidrosolubles y liposolubles. Las cantidades o dosis utilizadas de cada uno de los componentes se consideran dentro de las recomendadas para este grupo etáreo por asociaciones de referencia[1,2,7] y que en este caso corresponden a un paciente de 2,00 kilogramos, con un aporte hídrico de 120 ml/kg y un diagnóstico de bajo peso para la edad, sin patologías asociadas. La composición detallada, indicando cantidad y tipo de cada componente, se presenta en la tabla I.

La fase interna oleosa de esta MNPE representa un 2,08% P/V del total de la misma, siendo aportada por la emulsión base de lípidos Lipofundin MCT/LCT 20%E de Laboratorio BBraun Melsungen AG (Alemania).

Tabla I
Fórmula cuali-cuantitativa de la MNPE estudiada

Componente	*Cantidad*
Dextrosa	34,00 g
Aminoácidos	5,00 g
Lípidos MCT / LCT	5,00 g
Calcio (gluconato de calcio)	4,00 mEq
Fósforo (Fosfato de sodio)	3,07 mEq
Sodio (cloruro de sodio)	4,00 mEq
Potasio (cloruro de potasio)	4,00 mEq
Zinc (sulfato de zinc)	0,60 mg
Magnesio (sulfato de magnesio)	1,00 mEq
Manganeso (sulfato de manganeso)	2,00 µg
Cromo (cloruro de cromo)	0,40 µg
Cobre (sulfato de cobre)	0,04 µg
Selenio (ácido selenioso)	4,00 µg
Molibdeno (molibdato de amonio)	0,50 µg
Multivitamínico pediátrico	4,00 ml
Agua para inyección	csp. 240 ml

Para la elaboración de la fórmula bajo estudio se utilizó el Nº de lote 8065A181, con fecha de vencimiento 01/2010, contenida en envase primario de material vidrio. La composición de la emulsión base, por cada 100 ml, es: aceite de soja 10,00 g, triglicéridos de cadena media 10,00 g, alfa-tocoferol 0,02 g, lecitina de huevo 1,20 g, excipientes y agua inyectable.

La MNPE fue elaborada el día 09/03/09 según Procedimientos Operativos Estándar propios del Laboratorio, establecidos en el Sistema de Gestión de Calidad interno. Estos Procedimientos Operativos consideran los lineamientos presentes en las Disposiciones 2592/03 y 2819/04 de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, dependiente del Ministerio de Salud de la República Argentina) y en recomendaciones de asociaciones de referencia[6-8,16].

Se utilizaron para el análisis 5 (cinco) fracciones equivalentes de la mezcla propuesta, de 240 ml cada una, denominadas N1 a N5. La fase acuosa de las mismas fue elaborada como una única mezcla, tanto en su método de preparación como respecto a las especialidades medicinales utilizadas como materias primas (mismos lotes), para evitar diferencias surgidas por mezclado independiente de las mismas. Esta mezcla fue luego fraccionada y trasvasada, mediante filtración esterilizante a través de filtro con tamaño de poro de 0,22 micras, a cinco bolsas vacías estériles de etilen-vinil-acetato (EVA) con posterior agregado individual de los lípidos utilizando una bomba volumétrica. A continuación fueron almacenadas en heladera a temperatura entre 2 y 8 ºC durante el período en estudio (representación de las condiciones normales de almacenamiento y transporte de las mezclas), y colocadas posteriormente a temperatura ambiente (establecida en 25 ºC) durante 24 horas (representación de las condiciones y tiempo de infusión de la mezcla al paciente). Las muestras para las determinaciones fueron extraídas de cada bolsa EVA con jeringas y agujas esterilizadas, de uso único, a través de un septo para tal fin presente en la bolsa, en el momento previo a la medición.

La determinación del tamaño medio de glóbulos lipídicos (D_{DDL}) presentes en la MNPE bajo estudio se llevó a cabo mediante la técnica de dispersión dinámica de la luz (DDL) o espectroscopia de correlación fotónica (ECF), basada en el análisis de las fluctuaciones temporales rápidas en la intensidad de la luz dispersada que se produce debido a la difusión de las gotitas o glóbulos de lípido en la emulsión (USP31 <729> Método I), realizando la medición de dicha intensidad a un ángulo de 90º y el manejo de datos con el método de cumulantes cuadrático[12].

Se realizaron mediciones diarias de cada fracción (N1 a N5), a diferentes tiempos: luego de ser almacenadas en tiempos de incremento progresivo en heladera y luego de estar las 24 h posteriores a temperatura ambiente. Cada muestra de diferente temperatura y/o tiempo de almacenamiento fue medida por triplicado, e

Tabla II
Diámetro medio de los glóbulos lipídicos de las muestras analizadas (D_{DDL})

Tiempo/Condiciones	*EB 27/02/09*	*3 h 09/03/09*	*24 h 10/03/09*	*48 h 11/03/09*	*72 h 12/03/09*	*96 h 13/03/09*	*120 h 14/03/09*	*504 h (21 días)*
Temperatura entre 2 y 8 ºC (H)		N1H 307	N2H 322	N3H 321	N4H 317	N5H 318		
Temperatura ambiente (TA)	327		N1TA 324	N2TA 316	N3TA 321	N4TA 318	N5TA 317	N4TA 319 (*)

Referencias:
- Valores promedio en nanómetros.
- Desviación estándar: 3 nm
- (*): 18 días a temperatura ambiente (30/03/09)
- Mediciones efectuadas a 90º
- pH: 5,20
- Osmolaridad teórica: 1082,00 mOsm/l
- EB: emulsión base

identificada con la letra H (heladera) o TA (temperatura ambiente), de la siguiente manera:

- Fracción N1: muestra N1H (3 h a temperatura entre 2 y 8 ºC) y muestra N1TA (almacenamiento igual a N1H más 24 h a temperatura ambiente).
- Fracción N2: muestra N2H (24 h a temperatura entre 2 y 8 ºC) y muestra N2TA (igual a N2H más 24 h a temperatura ambiente).
- Fracción N3: muestra N3H (48 h a temperatura entre 2 y 8 ºC) y muestra N3TA (igual a N3H más 24 h a temperatura ambiente),
- Fracción N4: muestra N4H (72 h a temperatura entre 2 y 8 ºC) y muestra N4TA (igual a N4H más 24 h a temperatura ambiente),
- Fracción N5: muestra N5H (96 h a temperatura entre 2 y 8 ºC) y muestra N5TA (igual a N5H más 24 h a temperatura ambiente).
- Emulsión base de lípidos (Lipofundín MCT/LCT), almacenada a temperatura ambiente.

A su vez, se realizaron mediciones posteriores de la fracción N4 hasta completar los 21 días de almacenamiento luego de elaborada la mezcla.

Los valores de D_{DDL} observados, según USP 31, en su capítulo <729>, deben ser menores o igual a 500 nm para que le emulsión sea considerada estable y segura[12].

Para la determinación de la distribución de tamaños de los glóbulos lipídicos (DTG) por dispersión de luz elástica basada en la teoría de Mie se realizaron mediciones a los ángulos 130º; 110º; 90º; 80º; 70º; 60º; 50º; 40º y 30º sobre la emulsión base (EB) y sobre la fracción N4 de MNPE, luego de ser almacenada 96 hs entre 2 y 8 ºC (N4H) y posteriormente 24 h a temperatura ambiente (N4TA). El propósito de estas determinaciones fue evaluar el perfil de distribución de tamaños de dichos glóbulos en la mezcla y compararlo con el correspondiente a la emulsión lipídica base utilizada como materia prima, para evidenciar si existen alteraciones del mismo como consecuencia del proceso de elaboración. En ambos casos, D_{DDL} y DTG, el equipo utilizado consistió en un fotómetro de dispersión de luz Brookhaven Instruments (BI) Inc., con correlador digital modelo BI-2000 AT, y fuente láser de He-Ne (632.8 nm) verticalmente polarizado, perteneciente al INTEC (Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química, CONICET y Universidad Nacional del Litoral-Santa Fe-Argentina). La concentración se varió de acuerdo a la muestra y al ángulo de detección, con factores de dilución de 0,00145-0,01844, con agua deionizada y destilada. Temperatura de medición: 30 °C, controlada mediante un baño termostático externo.

La velocidad de conteo fue elegida en el valor sugerido por el fabricante del equipo para evitar la dispersión de luz múltiple. A cada ángulo de detección, se ajustó la concentración de la muestra para obtener una velocidad de conteo de 200 kcuentas/segundo.

Resultados

Los valores de D_{DDL} observados en todas las muestras obtenidas de las cinco fracciones fueron inferiores a 500 nm, es decir dentro de los límites recomendados en el Capítulo 729 "Distribución del tamaño de glóbulos en emulsiones inyectables de lípidos" USP 31[12]. La tabla II muestra los valores promedio de las tres mediciones efectuadas a cada muestra. Cabe destacar que no se observaron modificaciones en los valores D_{DDL} en muestras de una misma fracción a diferentes condiciones de temperatura, así como tampoco en los diferentes tiempos de almacenamiento.

En el caso específico de la fracción N4, la muestra de la misma, correspondiente a almacenamiento a temperatura ambiente (N4TA), fue mantenida en tales condiciones hasta 21 días después de su fecha de elaboración. Se efectuaron mediciones sucesivas, a diferentes tiempos, las cuales mostraron que el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la emulsión no manifestó variaciones significativas en el período de tiempo analizado (fig. 1). Se realizaron también mediciones a 30º y 130º de la misma MNPE a lo largo del tiempo, observándose que los diámetros medios tampoco mostraron cambios significativos.

En la figura 2 se presentan las DTGs obtenidas a partir de las mediciones de D_{DDL} y sus variaciones con el

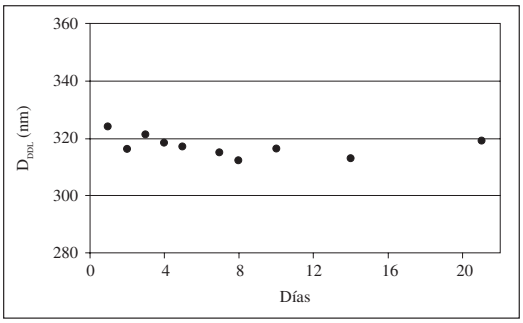
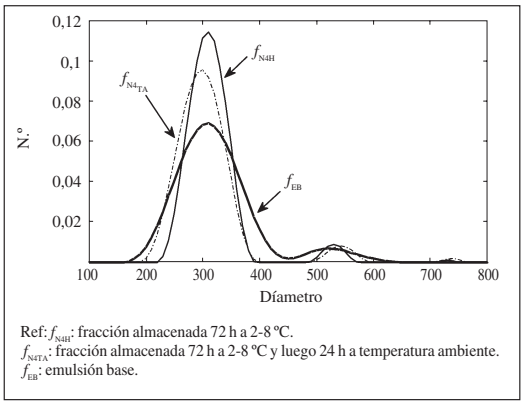


Fig. 1.—Evolución del D_{DDL} de la emulsión de nutrición parenteral extemporánea, a partir de mediciones efectuadas a 90º, expuesta a temperatura ambiente (N4).



Ref: f_{N4H}: fracción almacenada 72 h a 2-8 ºC.
f_{N4TA}: fracción almacenada 72 h a 2-8 ºC y luego 24 h a temperatura ambiente.
f_{EB}: emulsión base.

Fig. 2.—Distribuciones de tamaños de glóbulos lipídicos obtenidos para la emulsión base y para la muestra N4 (fracción en número de glóbulos vs diámetro del glóbulo en nm).

ángulo de medición, para la emulsión base, la muestra N4H y la N4TA. El eje de ordenadas de las DTGs representa la fracción en número de glóbulos con tamaño *D*, habiéndose utilizado un incremento de tamaños $\Delta D = 10$ nm. Las tres muestras analizadas presentaron distribuciones anchas con 2 modos principales centrados alrededor de los 300 y 540 nm, respectivamente. Los valores promedio resultaron muy similares en los tres casos analizados, lo cual indica que dichas fracciones podrían presentar DTGs similares. El método empleado predice también una muy pequeña fracción de gotas de alrededor de 740 nm para las dos fracciones A4 (conservada en heladera y después de 24 hrs. a temperatura ambiente).

Discusión

En función de los valores observados puede concluirse que en ninguna de las muestras analizadas el diámetro medio de los glóbulos lipídicos de la MNPE superó los límites recomendados en la bibliografía de referencia. Dichos límites fueron establecidos debido a que de ser superados, se produce inestabilidad de la mezcla con posible ruptura de emulsión y el consecuente riesgo para la seguridad del paciente[12].

En el caso de la emulsión base, es decir la materia prima utilizada como fuente de ácidos grasos (Lipofundin MCT/LCT), el tamaño medio del glóbulo lipídico y la distribución de los mismos no manifiesta cambios significativos al formular la MNPE, ya que se observa el mismo patrón de distribución tanto en dicha emulsión como para las dos fracciones A4 (conservada en heladera y después de 24 hrs. a temperatura ambiente).

Cabe señalar que, según ya ha sido expuesto en publicaciones previas[11,13] , la utilización de mezcla de lípidos MCT/LCT contribuye a la estabilidad fisicoquímica de las MNPE, por lo cual la información obtenida está en concordancia con lo esperado al utilizar mezclas de lípidos MCT/LCT para mejorar la calidad de la nutrición, tanto desde el punto de vista farmacotécnico como clínico, y optimizar así el servicio que se presta.

La estabilidad de las MNPE depende de numerosos factores, este estudio se enfocó en la estabilidad vinculada al tamaño medio de glóbulos lipídicos debido a su elevado impacto en la seguridad del paciente, por lo cual podría complementarse con estudios posteriores que evalúen la funcionalidad de otros componentes de la mezcla a lo largo del tiempo.

La información obtenida contribuye en la selección de materias primas a utilizar, en la prescripción, elaboración, almacenamiento, distribución y administración de estas especialidades medicinales. Fortaleciendo la estandarización de los procesos involucrados, para prevenir errores, mejorar la seguridad del paciente, la adecuación clínica y el uso eficiente de los recursos, todos ellos objetivos de la calidad en salud[7,17].

Una limitación de este trabajo es la no disponibilidad en la región de instrumental analítico que permita medir rangos de tamaño de glóbulos lipídicos más amplios, mayores a 2 micras, para poder así establecer los límites de la fase dispersa de los glóbulos de lípidos de diámetro mayor a 5 micras[12,15] . En dicho caso se requerirían traslados superiores a las 5 horas, provocando retardo en el inicio de mediciones (tiempo 0).

Los datos observados sugieren que desde el punto de vista de estabilidad de emulsión lipídica, esta formulación neonatológica de nutrición parenteral extemporánea que contiene lípidos MCT/LCT poseería una estabilidad mayor al período de vida útil asignado hasta el momento por el Laboratorio productor (72 horas). Dicho período fue establecido en base a opiniones de expertos y experiencia previa del equipo de trabajo, siempre priorizando la seguridad del paciente. Aunque los resultados del estudio sustentan la posibilidad de ampliar el período de vida útil hasta 96 h de almacenamiento en heladera más 24 h posteriores a temperatura ambiente, sin presentarse modificaciones en el tamaño de los glóbulos lipídicos, se plantea extender dicho período, fijándolo en hasta 72 horas en heladera (2 a 8 ºC) y posteriormente 24 horas a temperatura ambiente.

Estos valores permiten conjugar el tiempo relacionado con la estabilidad de las mezclas, con los tiempos requeridos para una logística de distribución que asegure la provisión continua y eficiente de las MNPE a las instituciones de salud que las utilizan.

Se propone profundizar esta investigación con otras formulaciones de MNPE de uso frecuente y teóricamente más inestables en función de su composición (menor contenido de aminoácidos, mayor aporte de calcio y fósforo), para optimizar la estimación del período de vida útil de este tipo de emulsiones.

Es importante destacar que las MNPE son especialidades farmacéuticas de elaboración magistral, para las cuales se deben conciliar los requerimientos nutricionales diarios de cada paciente, las restricciones en aportes de determinados componentes debido a patologías específicas, entre otros, con las materias primas disponibles y las herramientas farmacotécnicas que permitan asegurar estabilidad, compatibilidad, esterilidad y efectividad de estas nutriciones parenterales.

Colaboradores

Especialista en Informática: Jorge Jessé.

Agradecimientos

A los investigadores del "Grupo de Polímeros de INTEC", perteneciente a CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva) y Universidad Nacional del Litoral (Santa Fe, Argentina), especialmente a los Dres. Luis Gugliotta y Verónica González.

Referencias

1. Rombeau JL, Rolandelli R. Nutrición Clínica (Nutrición Parenteral). 3º Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores. México., 2002.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Ped Gastroent and Nutr* 2005: 41: S1-S4.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ministerio de Salud. Argentina. Disposición 2592/03. Actividades de preparación, control, distribución y comercialización en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de los medicamentos clasificados como Mezclas de Nutrición Parenteral Extemporánea. Junio 2003.
4. Albert A, Jiménez Torres V. Formulación de unidades nutrientes parenterales. En: Mezclas IV y nutrición artificial. 4ª Edición. Editorial Nau Llibres. Valencia. 1999: 469-501.
5. Schoder A M. Total parenteral nutrition problems in compatibility and stability. *EJHP Practice* 2008; 14: 65-7.
6. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner P, Pérez-Portabella Maristany C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007; 22: 710-19.
7. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Dack G y cols. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28: S39-S70.
8. Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M. Gomis Muñoz P y col. Grupo Nutrición de Farmacia SENPE-SEFH. Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales 2008. Consultado: 12/06/09. Acceso on line: http://www.senpe.com/grupos/senpe_publicaciones_farmacia/ConsensoPreparacion2008.pdf
9. Driscoll D. Compounding TPN admixtures: then and now. *JPEN* 2003; 27: 433-438.
10. Marks K, Crill C. Calcium and Phosphorous in Pediatric Parenteral Nutrition. *J Pharm Practice* 2004; 17: 432-446.
11. Driscoll D, Parikh M, Silvestre A, Klütach K, Bistrian B, Nehne J. Establishing a Stability Window for Medium- and Long-chain-triglyceride Lipid-based Total Nutrient Admixtures Using USP Standards. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 2135-2143.
12. United States Pharmacopeia. USP31. Chapter <729> Globule size distribution in lipid injectable emulsions.
13. Driscoll D, Nehne J, Peterss H, Franke R, Bistrian B, Niemann W. The influence of médium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *Int J of Pharmaceutics* 2002; 240: 1-10.
14. Driscoll D, Nehne J, Peterss H, Klütasch K, Bistrian B, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr* 2003; 22: 489-495.
15. Driscoll D, Etzler F, Barber T, Nehne J, Niemann W, Bistrian B. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *Int J of Pharmaceutics* 2001; 219: 21-37.
16. American Society of Health-System Pharmacists Report. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Health-Sys Pharm* 2000; 57: 1150-1169.
17. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Statement on Parenteral Nutrition Standardization. *JPEN* 2007; 31: 441-8.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):528-536
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer

F. G. K. Vieira[1], P. F. Di Pietro[1], B. C. B. Boaventura[1], C. Ambrosi[1], G. Rockenbach[1], M.ª A. Fausto[2], C. G. Crippa[3] and E. L. Da Silva[1]

[1]Post-Graduate Program in Nutrition. Santa Catarina Federal Universiy. Florianópolis. SC. Brazil. [2]Food Department. Federal University of Ouro Preto. Ouro Preto. Minas Gerais. Brazil. [3]Department of Tocoginecology. Federal University of Santa Catarina. Florianópolis. Santa Catarina. Brazil.

Abstract

Objective: **To assess the association between physiological, physical, lifestyle and nutritional variables and oxidative stress biomarkers in women with breast cancer.**

Methods: **This cross-sectional study was conducted on 55 women newly diagnosed with breast cancer. The extent of oxidative stress was analyzed by the measurement of plasma lipid hydroperoxides (LH), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), protein carbonyl, whole blood reduced glutathione (GSH) and serum antioxidant capacity (AC). Diet data were obtained from food frequency questionnaire. Linear regression was used to determine the association between the variables studied and oxidative stress biomarkers. The protein carbonyl data was not included in the linear regression analyses since the data did not show a normal distribution, even after logarithmic and other transformations.**

Results: **After adjusting for energy intake, the intake of chicken and high-fat dairy products was associated with increased levels of LH, while vitamin E intake was associated with decreased LH levels (R^2= 23.8%). Intake of oils was associated with increased levels of TBARS (R^2 = 6.82%). Positive axillary lymph node status was associated with decreased levels of GSH (R^2 = 9.31%). Increasing age was directly associated with levels of AC, while animal fat, dairy product, and sweet food intakes were associated with low levels of AC (R^2= 41.42%).**

Conclusion: **Intake of chicken, vitamin E, dairy products (particularly high-fat dairy products), oils, animal fat, and sweet foods, along with axillary lymph node status and age, may be important determinants of oxidative stress in women with breast cancer.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:528-536)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4812

Key words: *Breast cancer. Oxidative stress. Dietary intake. Predictive factors.*

Correspondence: Patricia Faria Di Pietro.
Programa de Pós-Graduacão em Nutrição.
Centro de Ciências da Saúde.
Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário.
Cep 88040-900 Trindade. Florianópolis/SC. Brazil.
E-mail: fariadipietro@gmail.com

Recibido: 17-III-2010.
1.ª Revisión: 15-V-2010.
Aceptado: 23-VI-2010.

FACTORES ASOCIADOS CON ESTRÉS OXIDATIVO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Resumen

Objetivo: **Evaluar la asociación entre las variables fisiológicas, físicas, de estilo de vida y nutricionales y de los biomarcadores de estrés oxidativo en mujeres con cáncer de mama.**

Métodos: **Este estudio transversal se realizó en 55 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. Se analizó el grado de estrés oxidativo midiendo los hidroperóxidos lipídicos (HL), las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), las proteínas carbonilo, el glutatión reducido (GSH) de sangre completa y la capacidad antioxidante sérica (CA). Los datos de la dieta se obtuvieron mediante cuestionario de frecuencia de alimentos. Se usó la regresión linear para determinar la asociación entre las variables estudiadas y los biomarcadores de estrés oxidativo. Los datos de las proteínas carbonilo no se incluyeron en los análisis de regresión linear puesto que no mostraron una distribución normal, incluso después de la transformación logarítmica y de otro tipo.**

Resultados: **Después de ajustar para el aporte de energía, el consumo de pollo y de productos lácteos con alto contenido en grasas se asoció con un aumento en los niveles de HL, mientras que el consumo de vitamina E se asoció con una disminución de los niveles de HL (R^2= 23,8%). El consumo de aceite se asoció con un aumento de los niveles de TBARS (R^2= 6,82%). El estado de los ganglios linfáticos axilares se asoció con un descenso de los niveles de GSH (R^2= 9,31%). La mayor edad se asoció directamente con los niveles de CA, mientras que la grasa de origen animal y el consumo de dulces se asoció con niveles bajos de CA (R^2= 41,42%).**

Conclusión: **El consumo de pollo, vitamina E, lácteos (especialmente de aquellos con alto contenido en grasa), aceites y grasas de origen animal, así como dulces, junto con el estado de los ganglios axilares y la edad podrían ser determinantes importantes en el estrés oxidativo de mujeres con cáncer de mama.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:528-536)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4812

Palabras clave: *Cáncer de mama. Estrés oxidativo. Ingesta diaria. Factores predictivos.*

Introduction

Breast cancer, the most common cancer among women worldwide, accounts for the highest morbidity and mortality.[1] Annually, around 1 million new patients are diagnosed with breast cancer and 400,000 women die from the disease.[2] The etiology of breast cancer is multifactorial and several risk factors associated with breast cancer may exert their effects via generation of an oxidative stress status.

Oxidative stress is caused by an unfavorable balance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defenses. ROS are generated during normal cellular metabolism, as a result of the influence of various environmental factors, as well as during pathological processes.[3] Oxidative stress is responsible for DNA, lipid and protein damage and it plays an important role in the development and progression of many human diseases, including breast cancer.[4] Furthermore, there is a great interest in the measurement of oxidative stress biomarkers in breast cancer patients. Several markers of oxidative stress are currently available, such as lipid hydroperoxides (LH) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), which have been used extensively as markers of lipid peroxidation, as well as protein carbonyl, that is the most frequently used biomarker of protein oxidation in epidemiological and clinical studies.[5-8]

To control the overproduction of ROS, the cells are protected against oxidative stress by antioxidant detoxifying mechanisms, which include nonenzymatic antioxidants such as reduced glutathione (GSH), vitamins A, C and E and various antioxidant enzymes.[9] Erythrocyte glutathione has been commonly employed as a biomarker of oxidative stress because GSH is a reducer compound widely distributed in cells. In addition, the levels of erythrocyte GSH may reflect the glutathione activity in other tissues.[10] Due to the complexity involved in measuring all known antioxidants separately and the interactions among different antioxidant compounds, several methods have been developed to assess the antioxidant capacity (AC) of serum or plasma.[11,12] These methods provide an overview of the biological interactions between individual antioxidants and how efficiently these translate into host cell protection during periods of oxidative stress.[13]

Identification of potentially modifiable factors that affect oxidative stress in breast cancer patients is an increasingly important task. Dietary intake represents one of a set of factors that have received considerable attention because of its ability to either reduce or promote oxidative stress.[14-16] Therefore, in the present study, we investigated the association between blood biomarkers of oxidative stress and physiological, physical, lifestyle and nutritional variables in newly diagnosed women with breast cancer.

Subjects and methods

Subjects

The population of this cross-sectional study was selected from 226 women admitted between October 1, 2006 and July 31, 2007, attending by breast surgery in the Carmela Dutra Maternity Hospital, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. One-hundred fifty nine women were ineligible for inclusion in the study: 65 (28%) were excluded because they had already started some type of neoadjuvant cancer treatment; 90 (39%) had benign tumors without suspicion of malignancy and; 4 (2%) had previous history of cancer. Thus, there were 67 eligible women, of which one (2%) refused to participate and 11 (5%) had benign tumors diagnosis after the interview. Finally, 55 women newly diagnosed with a first primary *in situ* or invasive breast cancer were interviewed. All subjects were classified anatomopathologically according to the Tumor-Node-Metastasis system.[17] There were no age or race restrictions. None of the patients were pregnant or lactating. The study was approved by the ethical committee of the Federal University of Santa Catarina and of Carmela Dutra Maternity Hospital.

Blood samples

Blood samples were obtained by venous arm puncture using a vacuum system (Vacutainer) in a tube containing EDTA and a tube with serum-separation gel after overnight fasting between 7 and 8 am. Plasma and serum were immediately obtained by centrifugation (1000 x g, 10 min, 4°C). To quantify the reduced glutathione (GSH), an aliquot of EDTA-blood was hemolyzed and immediately preserved in trichloroacetic acid medium. Plasma samples were used for measurement of TBARS, LH and protein carbonyls and the serum was used to measure the AC. TBARS and LH levels were analyzed immediately after sample collection. The remaining plasma, serum and acid extracts were stored at -70°C for no longer than 1 month for other biochemical determinations. All measurements were performed in duplicate.

Reagents

Thiobarbituric acid (TBA), butylated hydroxytoluene (BHT), 5,5-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB), trichloroacetic acid (TCA), 1,1,3,3-tetramethoxypropan (TMP), triphenylphosphine (TPP), reduced glutathione (GSH), 2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ), 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid (Trolox), guanidine hydrochloride, 2,4-dinitrophenylhydrozine (DNPH), and bovine serum albumin (BSA) were obtained from Sigma-Aldrich Co (St. Louis, MO, USA). Xylenol orange, ammonium ferrous sulfate

hexahydrate and potassium phosphate monobasic were purchased from Vetec Química Fina (Rio de Janeiro, RJ-Brazil). All other chemicals and reagents used in the study were of analytical grade and obtained from standard commercial suppliers.

Biochemical analysis

Plasma lipid hydroperoxides (LH) were determined using ferrous oxidation-xylenol orange (FOX), as described by Jiang et al.[18] The method is based on the fast oxidation of Fe^{2+} to Fe^{3+} in acid medium mediated by lipid peroxides. In the presence of xylenol orange, Fe^{3+} forms a complex (Fe^{3+}-xylenol orange), which is measured spectrophotometrically at 560 nm. The FOX reagent (1.4 mL), containing 250 mM H_2SO_4, 4.4 mM BHT, 1 mM xylenol orange, and 2.5 mM iron and ammonium sulfate in methanol, was added to aliquots of plasma. Subsequently, the mixture was kept at room temperature for 30 min, the tubes were centrifuged (1,000 x *g*, 5 min) and the absorbance was read. A standard hydrogen peroxide curve was used to quantify the LH.

Lipid peroxidation of plasma was estimated through the detection of derivative products from oxidation, substances that react with thiobarbituric acid–reactive substances (TBARS), mainly malondialdehyde, according to a procedure previously described by Esterbauer and Cheeseman.[19] Aliquots of plasma or deionized water (blank) were mixed with 0.5 mL 20% TCA containing 0.5 N HCl and 50 μL of 10 mM BHT. Thiobarbituric acid at 1% was added and the mixture was incubated at 100° C for 1 h. After cooling in an ice-bath, 2.5 mL of butyl alcohol was added, vortex-mixed and centrifuged at 1000 x g for 5 min. The absorbance of the supernatant was measured at 532 nm against the blank. Recently prepared 1,1,3,3-tetramethoxypropan (TMP) was used as the standard.

The carbonyl content in plasma protein was determined using the reagent 2,4 dinitrophenylhydrazine (DNPH) as described by Levine et al.[8] One hundred microliters of plasma were mixed with 600 μL of 10 mM DNPH in 2 N HCl in 1.5 mL test tubes. Six hundred microliters of 2 N HCl were added to 100 μL of plasma as the blank. The tubes were vortex-mixed every 10 min and after 1 h of incubation at room temperature in the dark, 600 μL of 20% TCA was added. After a further 10 min of incubation all samples were centrifuged at 11,000 x g for 5 min. The supernatant was then discarded and the precipitate was washed 3 times with 800 μL of a mixture of ethanol:ethyl acetate, 1:1 (v/v) and centrifuged after 10 min. Finally, the protein precipitate was dissolved in 900 μL of 6 M guanidine hydrochloride in 20 mM KH_2PO_4. The samples were then incubated again for 1 h at 37° C. The absorbance of the test sample was measured at 360 nm against a guanidine solution. Total protein concentration was determined through measuring the absorbance of the blank at 280 nm, using bovine serum albumin as the standard. The concentration of carbonyls (nmol/mg protein) was calculated using a molar extinction coefficient (ε) of 22.000.

The concentration of thiol compounds of low molecular weight in whole blood, such as GSH, was evaluated according to the method of Beutler et al.[10] Firstly, an aliquot of the total EDTA-blood was hemolyzed with cold water and the proteins were precipitated by the addition of 30% TCA. Aliquots of 50 μL of the hemolyzed sample and 50 μL of 10 mM DTNB were mixed in tubes containing 0.8 mL of 200 mM phosphate buffer, pH 8.0. After 3 min, the absorbance of the thiolate anion was measured at 412 nm. Commercial GSH was used as the standard.

The antioxidant capacity (AC) of the serum samples was determined using the ferric-reducing antioxidant power (FRAP) assay as described by Benzie and Strain.[11] In this procedure, the antioxidants present in the serum are evaluated as reducers of Fe^{3+} to Fe^{2+}, which is chelated by TPTZ to form a Fe^{2+}-TPTZ complex with maximum absorbance at 593 nm. Ten microliters of serum were mixed with 1 mL of reagent containing 1.7 mM $FeCl_3$ and 0.8 mM TPTZ, prepared in 300 mM sodium acetate, pH 3.6. The samples were incubated for 15 min at 37°C and the absorbance was measured at 593 nm. The results were calculated using Trolox as standard and were expressed as Trolox equivalents.

Data collection

The main questionnaire was administered by a trained interviewer through in-person interviews conducted at the Nutrition Service Unit of the Carmela Dutra Maternity Hospital and lasted ~ 1 h. Information was collected on known and suspected risk factors for breast cancer, including cigarette smoking, alcohol intake, menstrual and reproductive histories, hormone use, physical activity, prior medical history and other study variables. During each interview, height and weight were measured (Filizola, São Paulo, Brazil) using standard procedures[20] to obtain body mass index (BMI). The participants were then classified according to categories defined by the World Health Organization.[21]

Usual dietary intake was obtained using a food frequency questionnaire, previously validated in Brazil,[22] containing 94 food items classified into ten groups: cereals, fruits, vegetables, beans, meat and eggs, dairy products, oils and fat, sweet foods, alcoholic beverages and non-alcoholic beverages. For each food item the participants determined the size of the portion consumed with the help of an album containing color photographs of products[23] or household measures of different sizes commonly utilized, and the subjects were asked how often they had consumed that food throughout the previous year. The conversion of portions to

Table I
Characteristics of newly diagnosed breast cancer women (n = 55), Florianópilis, SC-Brazil

	Mean ± SD[1] or percentage	*Median*	*Range*
Age (years)	51.2 ± 10.5	50.0	33-78
Ductal carcinoma (%)	94.6		
Positive axillary lymph node status (%)	41.8		
Anatomopathological stage (%)			
0	5.5		
I	32.7		
II	40.0		
III	21.8		
Body mass index (kg/m^2)	28.1 ± 4.9	27.3	17.8-40.4
Smoking (%)			
Nonsmoker	76.4		
Current smoking	23.6		
Postmenopausal status (%)	54.6		
Plasma LH[2] (μmol/L)	0.89 ± 0.37	0.84	0.12-1.85
Plasma TBARS[2] (μmol/L)	4.93 ± 0.87	4.79	3.09-6.84
Plasma protein carbonyl (nmol/mg)	0.68 ± 0.25	0.63	0.27-1.48
Whole blood GSH[2] (μmol/L)	77.2 ± 17.5	75.9	28.5-116.3
Serum AC[2] (μmol/L)	664.4 ± 153.3	686.2	409.7-979.5

[1]SD, standard deviation.
[2]LH, lipid hydroperoxides; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; GSH, reduced glutathione; AC, antioxidant capacity.

grams and milliliters of fruits, doughnuts, lard, cream and yerba mate infusions were obtained according to the assay described by Griswold.[24] The grams of portions for *polenta,* a dish made from boiled cornmeal, were obtained from Ben[25] and for the other foods from Pinheiro et al.[26]

Dietary intake was analyzed in terms of grams and milliliters of specific food groups determined by traditional food groups[27] and the *a-priori* hypotheses. For each subject, individual dietary intake was converted to a monthly frequency weighted variable (in grams or milliliters) according to the reported portion size. As described by Block et al.,[15] these individual values were summed to create the specific food groups and divided by 30.5 to determine an average daily level of consumption (grams or milliliters per day). Food intake was also analyzed for energy and nutrient content using the nutrient database of the United States Department of Agriculture (USDA) (issue 20, full version, 2008).[28] Food nutritional values which were not available in this nutrient database were obtained from Brazilian food tables.[29,30]

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Stata 10.0 software, and in all cases the level of significance was established as 5%. The variables of this study were classified into: (a) variables related to cancer (anatomopathological stage, axillary lymph node status and tumor size); (b) variables related to individuals (age, menopausal status, use of dietary supplements, use of medicaments, concomitant diseases, use of oral contraceptives, physical activity and cigarette smoking); (c) anthropometric variables; and (d) dietary intake variables (food and beverage groups, energy and nutrient content).

The dietary intake data were analyzed as continuous or categorized variables (1 = intake greater than 50th percentile).

The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether or not the distribution of the variables was normal. The mean values of two groups were compared using the Student's *t*-test and the means of more than two groups were assessed using Analysis of Variance followed by the Bonferroni multiple-comparison test. When the data distribution was non-parametric, the Mann-Whitney *U* test or Kruskall-Wallis test (for medians) was used. The chi-square test and the Fisher's exact test were used for comparing categorical variables.

Linear regression was used to estimate the association between the cancer-related, individual, anthropometric and dietary intake variables, and the plasma LH and TBARS levels, whole blood GSH levels and serum AC levels. Linear regression was not carried out on the plasma protein carbonyl levels since the data distribution was not normal, even after logarithmic and other transformations. The variables with $p < 0.25$ in the univariate linear regression analysis were employed in the multivariate regression model. Variables that showed collinearity or low frequency were excluded from the multivariate model, whilst variables with more than two categories were transformed into indicator

Table II
Dietary intake variables associated with levels of markers of oxidative stress in newly diagnosed breast cancer women (n = 55), Florianópolis, SC-Brazil

Percentile of daily dietary intake	*N*	*LH*[1]	*TBARS*[1]	*GSH*[1]	*AC*[1]
Carotenoid-rich fruits					
≤ 50th	27	0.79 ± 0.36	4.89 ± 0.92	82.2 ± 15.8*	693.19 ± 164.54
> 50th (> 7.8 g/d)	28	0.89 ± 0.37	4.97 ± 0.83	72.3 ± 17.9	636.56 ± 138.89
Low-fat meat					
≤ 50th	27	1.01 ± 0.30*	5.07 ± 0.65	76.5 ± 13.9	642.40 ± 155.13
> 50th (> 45.9 g/d)	28	0.76 ± 0.38	4.79 ± 1.03	77.8 ± 20.6	685.53 ± 151.24
Dairy products					
≤ 50th	27	0.87 ± 0.40	4.93 ± 0.88	77.0 ± 19.3	716.92 ± 151.58*
> 50th (> 302.9 g/d)	28	0.90 ± 0.34	5.92 ± 0.88	77.3 ± 16.0	613.68 ± 139.43
Oils					
≤ 50th	27	0.92 ± 0.36	4.65 ± 0.75*	80.5 ± 16.9	635.84 ± 127.82
> 50th (> 21.0 g/d)	28	0.85 ± 0.37	5.19 ± 0.90	73.9 ± 17.7	691.86 ± 172.23
Animal fat					
≤ 50th	27	0.80 ± 0.42	4.96 ± 0.92	74.7 ± 18.7	716.93 ± 149.96*
> 50th (> 0.5 g/d)	28	0.97 ± 0.29	4.90 ± 0.84	79.5 ± 16.2	613.66 ± 141.11

[1]μmol/L; LH, lipid hydroperoxides; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; GSH, reduced glutathione; AC, antioxidant capacity.
Data are expressed as mean ± standard deviation. *p < 0.05 (compared with daily dietary intake > 50th percentile).

(dummy) variables. The final models for the linear regression analysis were constructed using stepwise regression analysis to select the minimum set of predictors that significantly ($p < 0.05$) maximized the model R^2.

In order to validate the final predictive regression model, we estimated the optimism in the R^2 statistic using an exhanced internal validation technique. The optimism is the mean difference between the R^2 of the original regression model and the R^2 yielded when β-coefficients derived from bootstrap samples (1000 repetitions) are applied to the original dataset[31].

Results

Table I gives the characteristics and the levels of oxidative stress biomarkers of the study participants.

When the mean levels of plasma LH and TBARS, and the median of plasma protein carbonyl were analyzed according to cancer-related, individual, and anthropometric variables, no significant differences were detected (data not shown). Blood GSH level was not associated with the individual and anthropometric variables but was associated with the cancer-related variables. For example, women with positive axillary lymph node status had significantly ($p = 0.0001$) lower GSH levels (69.99 ± 14.76 mol/L) than women with negative axillary lymph node status (82.33 ± 17.72 mol/L). Serum AC was not associated with cancer-related or anthropometric variables. However, postmenopausal women or women over 50 years of age had significantly higher AC levels than premenopausal women (postmenopausal: 707.7 ± 158.3 *vs* premenopausal: 612.3 ± 131.9 mol/L; $p = 0.02$) or women with age lower than 50 years (> 50 y: 719.9 ± 150.8 *vs* ≤ 50 y: 618.1 ± 141.7 mol/L; $p = 0.01$) (data not shown).

Table II shows the dietary intake variables associated with biomarkers of oxidative stress. Enhanced intake of low-fat meat, which includes roasted or boiled red meat, pork, chicken or fish, was significantly associated with lower levels of plasma LH. The enhanced intake of oils was positively associated with high levels of plasma TBARS. The levels of blood GSH were significantly lower in women with increased intake of carotenoid-rich fruits. The levels of serum AC were significantly lower in women with high intake of dairy products and animal fat. Variables related to dietary intake were not significantly associated with plasma protein carbonyls (data not shown).

In the univariate linear regression analysis, plasma LH levels were significantly related to daily intake of chicken ($\beta = 0.16$; $p = 0.03$), low-fat dairy products ($\beta = -0.0005$; $p = 0.04$), oils ($\beta = -0.01$; $p = 0.01$) and low-fat meat ($\beta = -0.25$; $p = 0.01$) (data not shown). Table III reports the final model of the linear regression for plasma LH levels after adjusting for energy intake. This final model explained 23.80% (R^2 adjusted) of the plasma LH variability. There was no significant interaction between the variables of the model. The final model indicated that the daily intake of chicken and high-fat dairy products were associated with an increase in the level of LH; while the daily intake of vitamin E was associated with an decrease in LH levels (table III). The internal validation of the regression model for plasma LH levels yielded a very low estimate of the over optimism for R^2 of 0.56745 (< 1%).

Table III
Final model of linear regression for plasma lipid hydroperoxide levels (LH) (μmol/L) in breast cancer women (n = 55), Florianópolis, SC-Brazil (model R^2 = 0.2380)

	Final Model[1]			
	β[2]	SD[3]	95% CI[4]	P
Intercept	1.11	0.15	0.80; 1.43	< 0.0005
Chicken (50 g/d)	0.20	0.06	0.07; 0.33	0.003
High-fat dairy products (100 g/d)	0.07	0.02	0.01; 0.13	0.021
Vitamin E (mg/d)	-0.13	0.04	-0.21; -0.04	0.005
Energy intake (for 1,000 kcal)	0.01	0.07	-0.13; 0.16	0.881

[1]Adjusted for dietary energy intake; [2]β = Coefficient estimates; [3]SD = Standard Deviation; [4]CI = Confidence Interval.

Among all variables studied, only intake of oils (β = 0.54; p = 0.02) was positively associated with plasma TBARS levels in the univariate linear regression analysis (data not shown). After adjusting for energy intake, intake of oils explained 6.82% (R^2 adjusted) of the variability in the TBARS levels. Furthermore, increased consumption of oils (> 21g/d) was associated with an increase in the plasma TBARS of 0.52 μmol/L (p = 0.028) (data not shown).

In the univariate linear regression analysis, blood GSH levels were significantly associated with the positive axillary lymph node status (β = -12.33; p = 0.009), daily intake of carotenoid-rich fruits (β = -0.18; p = 0.03) and consumption of more than 7.8 g per day of carotenoid-rich fruits (β = -9.9; p = 0.04) (data not shown). After adjusting for energy intake, the linear regression model explained 9.31% (R^2 adjusted) of the blood GSH variability showing that only a positive axillary lymph node status was associated with a decrease in the GSH levels of 12.41 μmol/L (p = 0.009) (data not shown).

Variables significantly associated with serum AC levels in the univariate linear regression analysis were age (β = 6.11; p = 0.001), menopausal status (β = 95.41; p = 0.02), daily intake of dairy products (β = -26.62; p = 0.005), high-fat dairy products (β = -0.275; p = 0.02), animal fat (β = -58.93; p = 0.01), sweet foods (β = -75.06; p = 0.001), energy intake (β = -0.064; p = 0.01), lipids (β = -1.79; p = 0.02), carbohydrates (β = -0.392; p = 0.01), saturated fat (β = -6.66; p = 0.001) and monounsaturated fat (β = -6.38; p = 0.01) (data not shown). After adjusting for energy intake, the final model show that increasing age was associated with an enhanced serum AC, while that the daily intake of animal fat, dairy products and sweet foods were associated with a decrease in the serum AC. The final model explained 41.42% (R^2 adjusted) of the variability in serum AC levels (table IV). There was no significant interaction between the variables of the model. The internal validation of the regression model for serum AC levels yielded a very estimate of the over optimism for R^2 of 5.96%.

Discussion

One mechanism by which some physiological, physical, lifestyle and nutritional factors may help to prevent cancer is through the modulation of oxidative stress status. The most common approach to the measurement of free radical and oxidative stress has been by determining products of free radical reactions with biological macromolecules.[6] It has been shown that oxidative stress can contribute to cancer development.[4]

Table IV
Final model of linear regression for serum antioxidant capacity (AC) levels (μmol/L) in newly diagnosed breast cancer women (n = 55), Florianópolis, SC-Brazil (model R^2 = 0.4142)

	Final Model*			
	β[1]	SD[2]	95% CI[3]	P
Intercept	493.77	109.51	273.68; 713.85	< 0.0005
Age (years)	5.48	1.65	2.15; 8.81	0.002
Animal fat (5 g/d)	-41.19	18.43	-78.23; -4.41	0.030
Dairy products (100 g/d)	-26.31	7.98	-45.18; -15.07	0.002
Sweet foods (50 g/d)	-56.51	22.90	-102.55; -10.25	0.017
Energy intake (for 1,000 kcal)	22.57	26.16	-30.00; 75.15	0.392

*Adjusted for dietary energy intake; [1]β = Coefficient estimates; [2]SD = Standard Deviation; [3]CI = Confidence Interval.

In addition, oxidative stress biomarkers have been shown to be elevated in the blood and in malignant breast biopsies of breast cancer patients.[5,9,16] Results from the current study expand upon previously published data by providing an insight into the associations between several variables cancer-related, individual, anthropometric and dietary intake variables, and oxidative stress biomarkers assessed by lipid peroxidation (plasma levels of LH and TBARS), protein oxidation (plasma levels of protein carbonyl) and by the measurement of antioxidants (blood GSH and serum AC), in women newly diagnosed with breast cancer.

Overall, a small number of significant associations between cancer-related variables and oxidative stress biomarkers were found in our study population. The extent of oxidative stress was not affected by the level of malignancy of the breast cancer (advanced anatomopathological status and tumor size) in the women studied, according to previous studies.[5,9,32] Of the variables related to cancer, only positive axillary lymph node status was inversely associated with blood levels of GSH. In fact, a decreased content of erythrocyte GSH has been reported in several diseases including breast cancer.[33,34] The lower levels of GSH seen in breast cancer patients with positive axillary lymph node status support the hypothesis that glutathione status is inversely related to malignant transformation.[33, 34]

Despite some conflicting results, it has been observed that in healthy populations an older age, postmenopausal status, non use of dietary supplements, absence of regular physical activity and cigarette smoking may contribute to the enhancement of oxidative stress.[15,16,35] Contrary to our expectations, we observed increased serum AC levels in older and postmenopausal women with breast cancer. The positive association of age and postmenopausal status with serum AC levels might be intriguing and unexpected. However, our results are in agreement with those of other studies. For example, a cross-sectional study on healthy individuals also showed high serum AC levels in older subjects[13] and a positive association between age and erythrocyte GSH has been reported.[6] In addition, increased activity of blood glutathione peroxidase and superoxide dismutase, two antioxidant enzymes, was found in postmenopausal compared to premenopausal breast cancer women.[5]

Here, we found no evidence of a significant association between smoking, intensity of physical activity or BMI and oxidative stress. Although cigarette smoking is a well known environmental oxidant, previous studies relating cigarette smoking to markers of oxidative stress have provided conflicting results.[6,15,16] An excess or lack of physical exercise can produce an imbalance between ROS and antioxidants, leading to oxidative stress.[36] In addition, obesity may also be associated with oxidative stress.[6,37] However, in agreement with other studies,[6,16] in this study we found no association between intensity of physical activity or BMI and oxidative stress status.

It has been largely believed that fruits and vegetables (as antioxidant rich foods) and food products with high content of polyunsaturated fatty acid (PUFAs) (as prooxidants) are the most diet-related constituents closely linked to oxidative stress. However, considering that several studies have failed to observe a positive association between blood levels of antioxidants and protection of cells against oxidative damage,[38] or between diet enriched with PUFAs and an increase in lipid peroxidation,[39] further studies are warranted to better elucidate the role of dietary intake in the modulation of oxidative stress. In the current study, the consumption of high oils diet (rich in PUFAs) by breast cancer women showed positive association with TBARS in the multivariate linear regression analysis. These results are consistent with an earlier study on women previously treated for breast cancer, which a polyunsaturated fat intake was associated with elevated lipid peroxidation.[37] In addition, the results for the multivariate analysis also indicated that chicken and high-fat dairy products intake was positively associated with lipid peroxidation measured by plasma LH levels, while vitamin E intake was negatively associated with lipid peroxidation. For healthy individuals, dietary fat and saturated fat intake, which are found in foods such as chicken and high-fat dairy products, have been associated with increasing oxidative stress markers.[40] The protective role of dietary vitamin E against lipid peroxidation has also been previously described in breast cancer patients.[37] and, due to its free radical scavenger activity and lipophilic profile, vitamin E may contribute to a decreased susceptibly of PUFAs in cell membranes to oxidation.[3]

The present study showed some surprising results such as the negative relationship between daily intake of carotenoid-rich fruits and blood GSH levels in the univariate linear regression analysis. However, this association was no longer significant after adjusting for energy intake in the final model, indicating therefore that not all associations found in this study are necessarily causal. Regardless, further studies would be necessary to confirm or refute this negative association. There was no significant interaction between the variables of the model.

In the multivariate analysis, the intake of animal fat, dairy products and sweet foods by the breast cancer women was associated with decreased serum AC levels, as has also been described for healthy subjects.[41] On the other hand, consumption of fruits and vegetables were not associated with serum AC of breast cancer patients. Although fruit and vegetable intake can decrease oxidative stress, including the enhancement of AC,[16,37] contrary results have been reported for healthy people.[42]

There are, of course, certain limitations to our model. First, we could not validate our predictive model in a separate validation set. However, the results of the internal validation indicate very little over optimism in the estimate of the predictive ability of the method, suggest-

ing that our model is valid[31]. Second, our results are derived from a convenience sample, which may inhibit the validity of conclusive statements regarding a cause-effect relationship between biomarkers of oxidative stress status and the variables for women newly diagnosed breast cancer examined. However, our study has the important advantage that all samples were collected before surgery and onset of chemotherapy or radiation. It has been shown that recent treatment promotes significant alterations in the level of oxidative stress markers in cancer patients.[43] Another advantage of our study is the use of multiple markers of oxidative stress status. Furthermore, the results indicated that some of the proposed biomarkers of oxidative stress status are associated with important variables that represent significant risk factors or prognosis factors for breast cancer. However, the observed associations are not consistent for all of the different biomarkers, indicating that they cannot be used interchangeably.

Conclusion

In summary, based on the results of this study, we suggest that intake of chicken, vitamin E, dairy products (mainly high-fat dairy products), oils, animal fat and sweet foods, along with the axillary lymph node status and age, may be important determinants of oxidative stress in breast cancer women.

Acknowledgements

We acknowledge the Postgraduate Program in Nutrition of the Federal University of Santa Catarina, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for financial help.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. World Health Organization. The World Health Report. Geneva: WHO; 1997.
3. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem Int Ed Engl* 1986; 25: 1058-1071.
4. Gago-Domínguez M, Jiang X, Castelao JE. Lipid peroxidation, oxidative stress genes and dietary factors in breast cancer protection: a hypothesis. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 201-211.
5. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 163-70.
6. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 348-56.
7. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 307-6.
8. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990; 186: 464-478.
9. Polat MF, Taysi S, Gul M, Cikman O, Yilmaz I, Bakan E, et al. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 327-331.
10. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 882-90.
11. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (frap) as a measure of antioxidant power: the frap assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-76.
12. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1309-15.
13. Maxwell SR, Dietrich T, Chapple ILC. Prediction of serum total antioxidant activity from the concentration of individual serum antioxidants. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 188-194.
14. Lasheras C, Gonzalez S, Huerta JM, Lombardia C, Ibanez R, Patterson AM et al. Food habits are associated with lipid peroxidation in an elderly population. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1480-87.
15. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 274-85.
16. Rossner PJr, Gammon MD, Terry MB, Agrawal M, Zhang FF, Teitelbaum SL et al. Relationship between urinary 15-F2t-isoprostane and 8-oxodeoxyguanosine levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 639-44.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
18. Jiang ZY, Hunt JJ, Wolff SP. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. *Anal Biochem* 1992; 202: 384-89.
19. Esterbauer H, Cheeseman K. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990; 186: 407-21.
20. Jelliffe JD, Jelliffe EFP. Community nutritional assessment with especial reference to less technically developed countries. 2th ed. London: Oxford University press; 1989.
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.
22. Sichieri R, Everhart MD. Validity of a brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 1998; 19: 1649-59.
23. Zabotto CB. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos. Campinas: Unicamp; 1996.
24. Griswold RM. Estudo Experimental dos Alimentos. São Paulo: Edgard Blücher; 1972.
25. Ben ML. Quanto pesa?: tabela de pesos e medidas de alimentos. Porto Alegre: Ediplat; 2007.
26. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 2th ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia Alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
28. United States Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, release 20. [food composition table]; 2007 [Available in http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp [2008 Jan 28]].
29. NEPA/UNICAMP. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação/ Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO, versão 2. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2006.
30. Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2th ed. São Paulo: Coronário; 2002.
31. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies. New York: Springer; 2001.
32. Gerber M, Astre C, Ségala C, Saintot M, Scali J, Simony-Lafontaine J et al. Oxidant-antioxidant status alterations in can-

cer patients: relationship to tumor progression. *J Nutr* 1996; 126: 1201S-07S.
33. Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, et al. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2005; 361: 104-11.
34. Kumaraguruparan R, Subapriya R, Kabalimoorthy J, Nagini S. Antioxidant profile in the circulation of patients with fibroadenoma and adenocarcinoma of the breast. *Clin Biochem* 2002; 35: 275-79.
35. Lesgards JF, Durand P, Lassarre M, Stocker P, Lesgards G, Lanteaume A et al. Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 479-86.
36. Bloomer RJ. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. *Adv Clin Chem* 2008; 46: 1-50.
37. Thomson CA, Giuliano AR, Shaw JW, Rock CL, Ritenbaugh CK, Hakim IA et al. Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer. *Nutr and Cancer* 2005; 51: 146-54.
38. Bianchini F, Elmstahl S, Martinez-Garciá C, van Kappel AL, Douki T, Cadet J et al. Oxidative DNA damage in human lymphocytes: correlations with plasma levels of -tocopherol and carotenoids. *Carcinogenesis* 2000; 21: 321-24.
39. Higdon JV, Liu J, Du SH, Morrow JD, Ames BN, Wander, RC. Supplementation of postmenopausal women with fish oil rich in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is not associated with greater in vivo lipid peroxidation compared with oils rich in oleate and linoleate as assessed by plasma malondialdehyde and F_2-isoprostanes. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 714-22.
40. Van Zeeland AA, De Groot AJL, Hall J, Donato F. 8-Hydroxydeoxyguanosine in DNA from leukocytes of healthy adults: relationship with cigarette smoking, environmental tobacco smoke, alcohol and coffee consumption. *Mutat Res* 1999; 439: 249-57.
41. Miller ER, Erlinger TP, Sacks FM, Svetkey LP, Charleston J, Lin PH et al. A dietary pattern that lowers oxidative stress increases antibodies to oxidized LDL: Results from a randomized controlled feeding study. *Atherosclerosis* 2005; 183: 175-82.
42. Haldar S, Rowland IR, Barnett YA, Bradbury I, Robson PJ, Powell J et al. Influence of habitual diet on antioxidant status: a study in a population of vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1011-22.
43. Di GC, Acquaviva R, Lanteri R, Licata F, Licata A, Vanella A. Nonproteic antioxidant status in plasma of subjects with colon cancer. *Exp Biol Med* 2003; 228: 525-28.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):537-545
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Incidencia de complicaciones del soporte nutricional en pacientes críticos: estudio multicéntrico

G. M. Agudelo[1], N. A. Giraldo[1], N. Aguilar[2], J. Barbosa[3], E. Castaño[4], S. Gamboa[5], M. I. Martínez[6], S. Alzate[7], M. Vanegas[4], B. Restrepo[2], J. Román[1], A. Serna[1] y M. Hoyos[1]

[1]Universidad de Antioquia. [2]Hospital General de Medellín. [3]Clínica las Américas. [4]IPS Universitaria. [5]Instituto Neurológico de Antioquia. [6]Hospital Universitario San Vicente de Paúl. [7]Hospital Pablo Tobón Uribe. Colombia.

Resumen

Introducción: **el soporte nutricional (SN) genera complicaciones que deben detectarse y tratarse oportunamente.**

Objetivo: **Estimar la incidencia de algunas complicaciones del soporte nutricional en pacientes críticamente enfermos.**

Material y métodos: **estudio multicéntrico, descriptivo, prospectivo en pacientes con SN en unidades de cuidados intensivos. Las variables estudiadas fueron diagnóstico médico, estado nutricional, duración del SN, vía de acceso, tipo de fórmula y diez complicaciones.**

Resultados: **419 pacientes evaluados, 380 recibieron nutrición enteral (NE) y 39 nutricional parenteral (NP). La complicación de mayor incidencia de la NE fue el residuo gástrico alto (24,2%), seguido de la diarrea (14%) y el retiro de la sonda (6,6%). El residuo gástrico alto y la diarrea se asociaron con la duración del SN ($p < 0,05$). Para la NP la complicación mas incidente fue la hipofosfatemia (38,5%), seguida de la sépsis por catéter (15,4%). La duración del SN se asoció con colestasis, sepsis e hipofosfatemia ($p < 0,05$).**

Conclusiones: **las complicaciones de mayor incidencia fueron el residuo gástrico alto para la NE y la hipofosfatemia para la NP; el retiro de la sonda es una complicación que amerita mayor seguimiento. La duración del SN fue la variable que mostró mayor asociación con las complicaciones estudiadas. Es necesario lograr consenso sobre la definición de las complicaciones para establecer comparativos y orientarse hacia los mejores estándares internacionales y proponer protocolos tendientes a disminuir cada vez más las complicaciones del SN para que éste cumpla su propósito en el paciente crítico.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:537-545)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4789

Palabras clave: *Complicaciones. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Paciente crítico.*

Correspondencia: Gloria María Agudelo Ochoa.
Universidad de Antioquia.
05001 Antioquia. Medellín. Colombia.
E-mail: gmao@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: 10-III-2010.
1.ª Revisión: 3-V-2010.
Aceptado: 15-IX-2010.

INCIDENCE OF NUTRITIONAL SUPPORT COMPLICATIONS IN CRITICAL PATIENTS: MULTICENTER STUDY

Abstract

Introduction: **nutritional support (NS) leads complications that must be detected and prompt treated.**

Objective: **to estimate the incidence of some complications of nutritional support in critically ill patients.**

Materials and methods: **a multicenter, descriptive, prospective study in patients with NS in intensive care units. Studied variables included medical diagnosis, nutritional status, length of NS, path, type of formula and ten complications.**

Results: **419 patients evaluated, 380 received enteral nutrition (EN) and 39 parenteral nutrition (PN). The high gastric residue was the most incident complication in the ENS (24.2%), followed by diarrhea (14%) and withdrawal tube (6.6%). The high gastric residue and diarrhea were associated with the duration of the NS ($p < 0.05$). For the PNS the complication most incidents were hypophosphatemia (38.5%), followed by catheter sepsis (15.4%). The duration of the NS was associated with cholestasis, sepsis and hypophosphatemia ($p < 0.05$).**

Conclusions: **complications of highest incidence were the high gastric residue for EN and hypophosphatemia for the PN; the withdrawal of the tube is a complication that claims further monitoring. The duration of the NS was the variable that showed greater association with the complications studied. Is a must to get consensus on complications definitions for comparisons establishment and best international standards target, furthermore propose protocols in order to decrease complications incidence of NS to fulfill the critical ill patient requirements.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:537-545)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4789

Key words: *Complications. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Critical patients.*

Introducción

El soporte nutricional (SN) se define como el aporte de nutrientes por vía enteral o parenteral con el propósito de mantener un adecuado estado nutricional en los pacientes en los que la alimentación normal no es posible[1]. El paciente gravemente enfermo que ingresa a una unidad de cuidados intensivos (UCI) presenta como mínimo una alteración en un órgano vital y diversos trastornos metabólicos que conllevan a incrementos en los requerimientos de energía y proteínas, al deterioro del sistema inmune, la composición corporal y la función gastrointestinal. La movilización de los aminoácidos del tejido magro se produce para sobrellevar la recuperación de tejidos y la respuesta inmunológica, proceso que en muchos casos, puede llevar a una malnutrición de comienzo rápido[2].

El SN es parte del protocolo de atención a los pacientes críticos, de hecho en las UCIs la nutrición parenteral (NP) es utilizada en un 6%, la nutrición enteral (NE) un 72% y la mixta un 12,4%[3]. Los objetivos del SN son minimizar el balance negativo de energía y proteínas, reducir la pérdida de masa muscular, mantener la función tisular de diferentes órganos y sistemas, favorecer los periodos de recuperación y modificar los cambios metabólicos y funcionales a través de la utilización de sustratos especiales[4]. El SN ha mostrado beneficios sobre los procesos de cicatrización, la respuesta catabólica al trauma, la permeabilidad intestinal, disminución en la translocación bacteriana, complicaciones, y estancia hospitalaria y disminución de la morbimortalidad de estos pacientes[2,5,6].

Tanto la NE como la NP son métodos seguros, no obstante los pacientes pueden presentar complicaciones mecánicas, metabólicas, gastrointestinales e infecciosas durante su administración[7]. Se estima que entre el 10 y 15% de los pacientes que reciben NE pueden presentar algún tipo de complicación y de éstas, del 1 al 2% pueden ser graves[8]. En la NP se reportan cifras muy diversas, 15 a 85% de complicaciones hepatobiliares[9], 9,3% de complicaciones relacionadas con el catéter[10] y entre 20,3% y 56,5% de complicaciones metabólicas[10,11]. La mayoría de las complicaciones son detectables, por lo tanto manejables y no ameritan la suspensión del SN[8]. El conocimiento sobre las complicaciones del SN es amplio, han sido definidas con claridad y no hay duda sobre la necesidad de detectarlas y tratarlas con oportunidad. Los estudios sistemáticos que muestren la incidencia de las mismas son muy pocos, en Colombia no existen datos publicados.

Objetivos

Estimar la incidencia de algunas complicaciones del soporte nutricional en pacientes críticamente enfermos.

Métodos

Estudio multicéntrico, descriptivo, prospectivo, realizado en seis instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia) en un período de cuatro meses. La población objetivo estuvo constituida por pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron a UCI y recibieron SN mínimo por 48 horas. Fueron excluidos los pacientes remitidos de otras unidades de hospitalización o de otras instituciones con soporte nutricional instaurado así como mujeres en gestación.

En cada institución participante, una vez seleccionado el paciente que cumpliera los criterios de inclusión, se registró la presencia de las complicaciones definidas para cada tipo de soporte nutricional; la complicación se reportó una sola vez como evento nuevo en los formularios diseñados para tal fin. La información fue recolectada en un período de cuatro meses, al cabo de los cuales se determinó la incidencia de las complicaciones estudiadas. Para controlar los sesgos se capacitó a los investigadores en la identificación y registro de las complicaciones previamente establecidas y en el diligenciamiento de los formularios.

De cada paciente seleccionado se obtuvo información sobre edad, género, diagnóstico médico, estado nutricional a la admisión por valoración global subjetiva (VGS), tipo de soporte nutricional, vía de acceso, tipo de fórmula, complicaciones, duración del soporte, suspensión y causa. Se unificaron los criterios para la VGS, la cual se basó en la propuesta de Detsky (12) con un ajuste al incluir como nueva categoría a los pacientes con exceso de peso. Se realizó una prueba piloto durante un mes, la cual permitió probar y ajustar el proceso de recolección de datos.

Definición de complicaciones

Con base en los reportes de otros estudios y de la experiencia clínica de los investigadores, se definieron las complicaciones a estudiar así:

Nutrición enteral

Residuo gástrico alto (RGA): residuo con características alimentarias mayor a 150 ml[13,14].

Diarrea: más de cinco deposiciones de consistencia líquida en un período de 24 horas ó dos deposiciones de un volumen superior a 1.000 ml/día[15].

Broncoaspiración (BA): salida de fórmula de nutrición por boca y la aspiración de secreciones del tracto respiratorio con contenido de fórmula de nutrición confirmada por diagnostico médico y placa de rayos X[15].

Retiro de la sonda (RS): extracción voluntaria e involuntaria de la sonda. Se excluyó retiro por orden médica.

Nutrición parenteral

Hipertrigliceridemia (HTG): valores mayores a 350 mg/dl, cuando se midió durante la infusión de

Tabla I
Características generales de la población en estudio según tipo de soporte nutricional

Variable		Tipo de soporte nutricional			
		Enteral n: 380		Parenteral n = 39	
		n	%	n	%
Rangos de edad	18 a 40 años	107	28,2	11	28,2
	41 a 64 años	143	37,6	14	35,9
	65 años y mas	130	34,2	14	35,9
Género	Masculino	222	58,4	16	41,0
	Femenino	158	41,6	23	59,0
Diagnostico agrupado	Trauma	95	25,0	3	7,7
	Médico[1]	226	59,5	18	46,2
	Neoplasia	17	4,5	1	2,6
	Sepsis	25	6,6	11	28,2
	Quirúrgica	17	4,5	6	15,4
Valoración Global Subjetiva	A-Bien nutrido	148	38,9	9	23,1
	B-Riesgo de malnutrición	138	36,3	18	46,2
	C-Severamente desnutrido	34	8,9	4	10,3
	D-Exceso de peso	60	15,8	8	20,5

[1]Se consideró el diagnóstico de enfermedad cardiovascular, renal, hepática, neurológica, respiratoria, VIH y otros.

lípidos y mayor de 250 mg/dl cuando se valoró 12 horas después[10]. No se consideró el tipo de infusión utilizada.

Colestasis: en pacientes con NP más de dos semanas y que presentaron al menos una de las siguientes alteraciones: bilirrubina total o directa > 1,2 mg%, fosfatasas alcalinas > 380 UI/l, gama glutamil transferasa > 50 UI/l[10].

Sepsis asociada a catéter: identificación del mismo microorganismo en un cultivo de sangre y de una parte del catéter, realizado de manera semicuantitativa o cuantitativa, en presencia de signos de infección en ausencia de otras causas[16]; no se consideró si el cateter era mono, bilumen o trilumen

Hipofosfatemia (HP): cifras de fósforo sanguíneo menores de 2,5 mg/dl[17].

Manejo ético de la investigación

Cada paciente o en su defecto un familiar, firmó un consentimiento para participar en forma voluntaria en la investigación; en algunos no fue posible por la condición del paciente o porque no tuvo acompañantes. El proyecto fue avalado por los Comités de Ética de cada una de las instituciones participantes.

Análisis estadístico

La base de datos y el análisis estadístico de la información se realizó en el programa SPSS versión 17.00. Las variables cuantitativas se describieron por medidas de tendencia central y dispersión; las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Para cada complicación se calculó la incidencia y la densidad de incidencia (Nº episodios*100/días de SN). Se utilizó la prueba Chi^2 o la prueba exacta de Fisher para explorar la asociación de cada complicación según las variables de interés y la U de Mann Whitney cuando al menos una de las variables fue cuantitativa. El nivel de significancia definido fue de $p < 0,05$.

Resultados

La población final estuvo conformada por 419 pacientes, de los cuales 222 fueron hombres (56,8%). La edad promedio fue de 54 ± 20 años y el 71,9% tenía más de 40 años. El 58,2% (244) de los pacientes ingresaron por diagnóstico médico (enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, neurológica, respiratoria, renal, hepática y VIH), 23,4% (98) por trauma y 8,6% (36) presentaron sepsis. El 46,3% presentó a la admisión riesgo de malnutrición o malnutrición severa. En la tabla I se describen las características generales de la población de estudio por tipo de soporte.

Respecto al tipo de SN, el 90,7% (380) de los pacientes recibió NE y el 9,3% (39) NP. La vía de acceso más utilizada para la NE fue la sonda orogástrica (48,2%) y la vena subclavia para la NP (89,7%). La fórmula polimérica fue la más empleada en la NE (48,7%). En la tabla II se describen las características por tipo de SN. La duración del soporte fue en promedio 15 ± 15 días, con un mínimo de 2 y un máximo de 109; en el 47,5% de los casos, la duración fue

Tabla II
Características del soporte nutricional de la población en estudio

Variable		*Tipo de soporte nutricional*			
		Enteral		*Parenteral*	
		n	*%*	*n*	*%*
Vía de acceso	Sonda nasogástrica	154	40,5	–	–
	Sonda nasoyeunal	41	10,8	–	–
	Gastrostomía	2	0,5	–	–
	Yeyunostomía	0	0,0	–	–
	Sonda orogástrica	183	48,2	–	–
	Vena subclavia	–	–	35	89,7
	Yugular	–	–	1	2,6
	Femoral	–	–	1	2,6
	PICC[1]	–	–	2	5,1
Clasificación de la duración del SN	Menos de 10 días	178	46,8	21	53,8
	Entre 10 y 20 días	120	31,6	11	28,2
	Mayor a 20 días	82	21,6	7	17,9
Tipo de fórmula enteral	Polimérica	185	48,7	–	–
	Oligomérica	38	10,0	–	–
	Polimérica + Módulo	36	9,5	–	–
	Oligomérica + Módulo	6	1,6	–	–
	Polimérica especializada	95	25,0	–	–
	Polimerica especializada + Módulo	20	5,3	–	–

[1]PICC: Catéter Central de Inserción Periférica.

menor a 10 días sin diferencia significativa por tipo de soporte. El número de días contabilizados para la NE fue de 5.664 y para la NP de 583.

De los pacientes estudiados, el 43,7% de los que recibieron NE y el 51,3% de los que recibieron NP presentaron complicaciones, sin diferencia significativa por tipo de soporte (p = 0,363). El RGA fue la complicación mas incidente en los pacientes que recibieron NE (24,2%) con una densidad de incidencia de 1.62 episodios por 100 días de soporte. En la NP la complicación más incidente fue la HP (38,5%) con una densidad de incidencia de 2.57 episodios por 100 días de soporte. En general, se presentaron 2.93 complicaciones por cada 100 días para la NE y 3,43 para la NP. En la tabla III se presentan la incidencia y densidad de incidencia de las complicaciones por tipo de soporte. En el 26,7% de los pacientes que presentaron alguna complicación se suspendió el SN. Tanto para la NE como para la NP, la causa más frecuente de suspensión fue el fallecimiento (61,2% y 50%), seguido en la NE del retiro de la sonda (14,5%) y en la NP de la sépsis asociada al catéter (40%).

La duración del SN tanto enteral como parenteral mostró asociación estadísticamente significativa con la mayoría de las complicaciones estudiadas (tablas IV y V). En la NE se encontró asociación estadística significativa entre la diarrea y el suministro de la fórmula polimérica especializada más módulo (p = 0,008) y la presencia del RGA con la vía de acceso por sonda oragástrica (p = 0,025).

Tabla III
Incidencia y densidad de incidencia de las complicaciones estudiadas por tipo de soporte nutricional

Complicación	*Nutricional Enteral* n = 380*	
	Incidencia	*Densidad de incidencia*
Complicación	43,7%	2,93
Residuo gástrico alto	24,2%	1,62
Diarrea	12,6%	0,85
Broncoaspiración	2,1%	0,14
Retiro de la sonda	6,6%	0,44
	*Nutricional Parenteral** n = 39*	
Complicación	51,3%	3,43
Hipertrigliceridemia	5,1%	0,34
Colestasis	10,3%	0,69
Sepsis por catéter	15,4%	1,03
Hipofosfatemia	38,5%	2,57

*Duración en días: 5.664.
**Duración en días: 583.

Discusión

Sin extremar el papel del SN, se reconoce su importancia en la atención de los pacientes críticos y hoy, más que un tratamiento, se considera una terapia dentro del manejo integral que puede contribuir a modular la función inmunológica e inflamatoria y a modificar y

Tabla IV
Complicaciones de la nutrición enteral según duración del soporte

Complicación	*Ocurrencia*	*Duración del soporte*			
		n	*X ± DS*	*Mediana*	*P**
Complicaciones	No Sí	214 166	12 ± 12 19 ± 17	10 14	0,000
Residuo gástrico alto	No Sí	288 92	14 ± 14 18 ± 14	10 14	0,002
Diarrea	No Sí	332 48	13 ± 12 28 ± 22	10 21	0,000
Broncoaspiración	No Sí	372 8	15 ± 14 17 ± 19	11 10	0,732
Retiro de sonda	No Sí	355 25	15 ± 14 20 ± 16	11 14	0,140

X ± DS: promedio± desviación estándar.
*U de Mann-Whitney.

Tabla V
Complicaciones de la nutrición parenteral según duración del soporte

Complicación	*Ocurrencia*	*Duración del soporte*			
		n	*X ± DS*	*Mediana*	*P**
Complicaciones	No Sí	19 20	9 ± 12 22 ± 19	10 14	0,001
Hipertrigliceridemia	No Sí	37 2	16 ± 18 23 ± 7	10 14	0,173
Colestasis	No Sí	35 4	13 ± 14 43 ± 21	10 21	0,007
Sepsis	No Sí	33 6	14 ± 16 29 ± 23	11 10	0,005
Hipofosfatemia	No Sí	24 15	10 ± 11 25 ± 21	11 14	0,012

X ± DS: promedio± desviación estándar.
*U de Mann-Whitney.

moderar la respuesta catabólica aunque no puede reversarla en su totalidad[4]. Este estudio determinó la incidencia de algunas de las complicaciones del SN en pacientes de UCI en instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín. Aunque son reconocidas las ventajas de la NE sobre la NP[18], no se encontraron diferencias significativa entre la ocurrencia general de las complicaciones estudiadas por tipo de soporte, el 43,7% para la NE y el 51,3% para la NP (p = 0,363).

Para la NE, el RGA fue la complicación de mayor incidencia (24,2%). Este hallazgo es consistente con lo reportado por diferentes autores respecto a que es ésta una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes que reciben este tipo de soporte[15,19,20]. Comparar estas cifras con otros estudios es difícil pues no hay acuerdo en el punto de corte en el cual el residuo se considera alto. Elpern y cols. definiendo un residuo gástrico > 150 ml como alto, encontraron un incidencia de 11,5%[21]. Metheny y cols. reportaron incidencias inversamente proporcionales al punto de corte definido: 39% para un volumen < 150 ml, 27% para un volumen hasta 200 ml y 17% para un volumen hasta 250 ml[22]. Grau y cols. refirieron una incidencia de 34,6% para un volumen mayor de 200 ml[15]. Montejo y cols. en dos estudios reportaron incidencias de 39% y 25%[23,24]; Mentec y cols. definiendo como alto un residuo entre 150 y 500 ml en dos mediciones consecutivas o > 500 ml en presencia de vómito reportaron una incidencia de 32%[25]. Aunque el punto de corte para RGA fue menor en este estudio, tanto la incidencia como la densidad de incidencia encontradas fueron más bajas que las publicadas por Grau y cols. en el estudio ICO-

MEP (24,2% *vs* 34,6% y 1,62 *vs* 3,03 respectivamente)[15]. Si bien la medición del RGA hace parte de la mayoría de los protocolos de las UCI, su utilidad e interpretación es controvertida pues depende de muchos factores como características de la sonda, tamaño de la jeringa usada, posición del paciente y habilidad de quien lo toma[26,27]. No siempre un RGA indica estasis gástrico[28] como tampoco un residuo gástrico bajo protege de la neumonía por aspiración[29,30]. Igual se debe tener en cuenta que puede ser un síntoma de alteraciones en el vaciamiento gástrico y no siempre por norma una complicación de la NE. Tanto los resultados de este estudio como los referenciados, muestran que el RGA es una complicación frecuente y que a pesar de la controversia y limitaciones, mientras no se dispongan de otras pruebas de motilidad gástricas rápidas y aplicables al pie de cama, sigue siendo recomendado como parte del monitoreo a los pacientes que reciben NE[20,27,31]. Es importante unificar técnicas para su medición, definir puntos de corte e interpretación para establecer los valores en los cuales el residuo gástrico indica que se puede continuar con la NE o si por el contrario, es necesario suspenderla por intolerancia gástrica[26] pues como lo reportan algunos estudios, el RGA es una de las principales causas de la suspensión de la NE y por tanto, de la hipoalimentación en los pacientes críticos en UCI[19,24]; de hecho en este estudio, fue la causa de suspensión en el 5,5% de los casos.

La diarrea fue la segunda complicación mas incidente de la NE en UCI, con un 12,5% y 0,85 eventos por cada 100 día de soporte. Como en la complicación anterior, la ausencia de uniformidad en las definiciones y el alto grado de subjetividad en la evaluación de los síntomas hace difícil comparar resultados[32]. La incidencia de la diarrea como complicación de la NE presenta cifras entre el 20 al 70%, sin embargo, para los grupos que utilizan definiciones objetivas, la incidencia queda limitada del 10 al 18%[15,33], valor en el cual se encuentran los resultados de este estudio. La presencia de diarrea en un paciente con NE en UCI representa un problema importante por la pérdida de nutrientes, líquidos y electrolitos y el riego de infección en las úlceras por presión[34]. Las causas de la diarrea durante la NE incluyen factores relacionados con la dieta, con la administración, causas infecciosas, medicamentos y patología de base[34,35]. Aunque aun es generalizado el concepto de que la NE es el principal factor responsable de la diarrea, los factores antes mencionados deben ser considerados, pues como lo mostraron Edes y cols., sólo en un 25% de los casos, la dieta fue considerada responsable de la diarrea en pacientes que recibían NE[36]. Montejo y cols. reportan una incidencia del 14%[24] y Grau y cols. del 16% con una densidad de incidencia de 1,4 episodios por cada 100 días de soporte[15]. Los datos de este estudio mostraron una incidencia de diarrea dentro de los rangos basados en definiciones objetivas. Respecto al estudio Multicéntrico de Grau, los resultados fueron muy similares en la incidencia (12,5% *versus* 14,0%) pero con una menor densidad de incidencia, 0.22 episodios por cada 100 días de soporte *versus* 1,38 episodios en el estudio ICOMEP[15]. En ninguno de los casos, la diarrea fue causa de suspensión de la NE, lo que podría estar reflejando que ante la aparición del evento, se aplican los protocolos para el mejor manejo del problema y se consideran medidas intermedias antes de tomar la decisión de suspender la NE.

La incidencia de la broncoaspiración como complicación de la NE en este estudio fue del 2,1% con 0,14 episodios por cada 100 días de soporte, en ambas casos cifras más altas que las encontradas por Grau y cols. en el INCOMEP, 0,37% y 0,03 respectivamente[15]. Sin duda una de las complicaciones más graves de la NE es la neumonía por aspiración, la cual sucede entre el 1 y el 44%, asociándose especialmente al acceso gástrico, donde influyen también factores como la patología de base, la tolerancia a la NE, el calibre y localización de la punta de la sonda y la presencia de reflujo gastroesofágico[37]. Además de considerar elevar la cabecera de la cama en un ángulo de 30 a 45 grados, en los últimos años se ha recomendado el acceso a yeyuno para disminuir el riesgo de broncoaspiración, sin embargo, varios estudios han demostrado que el riesgo es similar y que no hay diferencia significativa en la eficacia de la alimentación yeyunal *versus* la gástrica en pacientes críticamente enfermos[38,39]. En este estudio no se encontró diferencia significativa en la incidencia de la broncoaspiración según lugar de acceso de la sonda. Bankhead y cols. plantean que la medición del residuo gástrico sigue siendo la medida utilizada para prevenir la aspiración, aunque los estudios relacionados con su eficacia siguen siendo conflictivos[26]. De hecho, mientras algunos trabajos sin un poder estadístico significativo, han demostrado relación entre la neumonía por aspiración y el RGA[40], otros, también sin poder estadístico suficiente, han mostrado que el RGA no es un marcador confiable que indique aumento en el riesgo de neumonía[41]. En este estudio se definió un punto de corte de 150 ml para diagnosticar RGA, lo cual podría sugerir que si bien fue bajo, puede posibilitar un seguimiento más cuidadoso del paciente que permite detectar tempranamente alteraciones en el vaciamiento gástrico, intolerancias a la NE y prevenir la incidencia de broncoaspiración como complicación de la NE en UCI; solo en un caso, la broncoaspiración fue causa de suspensión del soporte.

En este estudio una complicación de la NE que llama la atención por su incidencia, fue el retiro de la sonda, bien fuera voluntario o involuntario. La incidencia fue del 6,6% con 4,4 episodios por cada 100 días de NE. Infortunadamente, aunque es una situación frecuente, no hay datos publicados para efectos de comparación. Se menciona que es frecuente en niños, pacientes con alteraciones neurológicas y en aquellos bajo el efecto de medicamentos como opiáceos. En los pacientes críticos esta situación puede tener consecuencias como la suspensión temporal de la nutrición enteral, situación que contribuye a su vez a la disminución en el aporte de energía y nutrientes. El

retiro implica la colocación nuevamente de la sonda, con las molestias y riesgos que esto conlleva para el paciente; en algunas ocasiones es necesario intentar otro abordaje o incluso desistir de este tipo de soporte. Es necesario entonces prever esta complicación y monitorear al paciente en forma permanente pare evitar que se presente. Actualmente se dispone de fijadores nasales para las sondas que pueden disminuir el riesgo de autoretiro de la sonda.

La HP es considerada como una complicación grave ya que el fósforo mantiene la integridad de la membrana celular y es un cofactor de diversas vías metabólicas para la formación de energía. En este estudio la incidencia de esta complicación fue de 38,5% mucho mayor comparada con el 18,1% reportado por Martínez y cols.[17], esta diferencia puede deberse a que estos últimos eran pacientes post-quirúrgicos, mientras que en éste estudio se incluyeron pacientes en estado crítico en los cuales los niveles de fósforo se pueden disminuir por traumatismo, trastornos respiratorios o enfermedades infecciosas, procesos catabólicos y medicamentos frecuentemente usados en la UCI como bicarbonato, catecolaminas y adrenalina[42]. El estudio de ICOMEP reporta una incidencia de complicaciones hidroelectrolíticas de 43% en paciente críticos que recibieron NP[10], sin embargo, estos resultados no son comparables dado que en ICOMEP agruparon en una sola complicación el aumento o la disminución de varios electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio y fósforo). Batani y cols. encontraron 56,5% de complicaciones hidroelectrolíticas, mucho mayor que éste estudio, sin embargo, este último incluyó niños y adultos y tampoco especifica el porcentaje de pacientes con HP[11]. Otro aspecto a considerar es que la HP puede presentarse en pacientes desnutridos que inician soporte nutricional, ya que es la principal manifestación del síndrome de realimentación, que según algunos estudios puede presentarse entre un 30% y 38% de los pacientes que reciben NP cuando se suplementa con fósforo y llegar hasta el 100%, cuando no se administra este micronutriente. En este estudio el 46,3% de los pacientes presentó riesgo o malnutrición severa lo que podría explicar la alta incidencia de de esta complicación[43].

En cuanto a la HTG, la incidencia fue de 5,1% y la densidad de incidencia 0,34. Al comparar este resultado con el estudio ICOMEP que utilizó el mismo punto de corte los hallazgos fueron similares (5,7%), aunque la densidad de incidencia fue un poco mayor[10]. Otro estudio multicéntrico realizado en 14 hospitales de España encontró que el 26,2% de los pacientes adultos que recibieron NP presentaron HTG. La diferencia en los resultados puede explicarse en que el estudio español consideró un punto de corte menor para diagnosticar HTG (> 267 mg/dl) y que se incluyeron pacientes de otras unidades de hospitalización[44]. En el estudio de Malaysia, la hiperlipidemia fue reportada sólo en el 0,7% de los pacientes, sin embargo no se indica el punto de corte, se incluyeron niños y adultos y no se especifica que se consideró hiperlipidemia[11].

El catéter venoso central es ampliamente utilizado en pacientes críticos y la sepsis es considerada la complicación de mayor riesgo. En un estudio realizado en Taiwan con 281 sujetos, se demostró que la NP fue el único factor de riesgo independiente y que tuvo asociación significativa con infección en pacientes quirúrgicos[45]. La incidencia de sepsis por catéter en este trabajo fue de 15,4% y la densidad de incidencia 1,03, más alta comparada con el ICOMEP que fue de 5,9% y 0,44 respectivamente. Entre otras causas, la diferencia encontrada podría atribuirse al no seguimiento de los protocolos de inserción y cuidado del catéter o al tiempo de duración de la NP que en este trabajo mostró asociación estadísticamente significativa. Otro estudio reportó que la duración de la NP y la frecuencia de inserción de catéter fueron los principales factores de riesgo para infección[46]. Otra investigación realizada en el hospital Johns Hopkins encontró que la duración del catéter fue el factor de riesgo de mayor fuerza tanto para la colonización como para la infección, sin embargo, este mismo estudio reportó que los catéteres usados para NP tuvieron una colonización más baja (1,6%) comparada con los usados para administración de líquidos, medicamentos o diálisis (12%-21%) y ninguno de los utilizados para NP presentó infección; este resultado lo atribuyen los autores a que en este hospital los catéteres son insertados y cuidados por un equipo multidisciplinario, son de un solo lumen, únicamente para NP y colocados en la vena subclavia[47]. El estudio de Batani, aunque incluyó niños y adultos, también reportó una incidencia muy baja de esta complicación, de los 215 pacientes que recibieron NP sólo 1 (0,7%) presentó sepsis[11].

Referente a las complicaciones hepáticas, la incidencia de colestasis en este estudio fue de 10,3% y la densidad de incidencia de 0,69. En el estudio ICOMEP se reportó disfunción hepática en el 31,1% de los pacientes, siendo la colestasis la más frecuente con una densidad de incidencia de 3,6[10]. El estudio de Batani encontró complicaciones hepáticas en el 12,4% de los pacientes hospitalizados incluyendo adultos y niños, cifras similares a las encontradas en este trabajo[11]. El estudio de Cavicchi en pacientes con NP en el hogar reporta que a medida que incrementa el tiempo aumenta la incidencia de colestasis, consistente con los resultados de esta investigación[48]. Otro estudio realizado en UCI de España con 3.409 pacientes, utilizando exactamente los mismos criterios para diagnosticar colestasis, la incidencia de esta complicación se triplicó respecto a este estudio (30% *vs* 10,3%), sin embargo, es necesario considerar que el estudio español agrupó como disfunción hepática, colestasis, necrosis hepática y un patrón mixto. Los autores señalan como posibles causas de estos hallazgos, factores como diagnóstico de falla orgánica múltiple al ingreso o sepsis, causas que podrían en parte también explicar los resultados de este estudio, pues al ingreso el 28,2% de los pacientes tuvieron este diagnóstico[49].

A pesar de sus beneficios el SN no está exento de riesgos y efectos adversos y tanto la NE como la NP pueden presentar complicaciones mecánicas, metabólicas, gastrointestinales e infecciosas. Estas complicaciones son en su mayoría detectables, manejables y no deberían ameritar la suspensión del SN[8,50]. Si bien las complicaciones del SN se deben evitar al máximo, cuando se presentan es preciso identificarlas y tratarlas oportunamente para que éste cumpla su objetivo y no se convierta en un riesgo adicional para la ya comprometida situación del paciente.

En conclusión, las complicaciones más incidentes del SN encontradas en este estudio fueron el RGA en la NE y la HP en la NP; el retiro de la sonda, voluntaria o involuntaria es una complicación más frecuente de lo que se piensa y con consecuencias para el paciente igualmente importantes. Finalmente, los resultados del estudio confirman que las complicaciones del SN en los pacientes de UCI son frecuentes, y aunque no siempre son comparables con otros estudios por la falta de uniformidad en la definición, los datos encontrados no se alejan de los reportados por otros autores. Las complicaciones son inevitables, pero el diseño y aplicación de protocolos por parte de los responsables del SN deberían ser la prioridad para lograr que éste cumpla su propósito de contribuir a la recuperación del paciente.

El estudio se ejecutó con recursos de la estrategia de sostenibilidad de la Vicerrectoria de Investigación de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
2. Zanello M DML, Vincenzi M. Therapeutic effects of artificial nutrition in intensive care patients: New insights. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2006; 17: 375-383.
3. Heyland DK, Dhaliwal R, Day A, Jain M, Drover J. Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 2004; 32: 2260-6.
4. Sobotka L, Soeters P, Raguso C, Jolliet P, Pichard C. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in critically ill and septic patients. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009: 1-3.
5. Reida C, Campbellb I. Nutritional and metabolic support in trauma, sepsis and critical illness. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2004; 15.
6. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20: 843-8.
7. Pichard C, Thibault R, Heidegger C, Genton G. Enteral and parenteral nutrition for critically ill patients: A logicalcombination to optimize nutritional support. *Clinical Nutrition Supplements* 2009; 4: 3-7.
8. Lamache L, Fuchs V. Alimentación Enteral. In: Fuentes d, Toro S., ed. Nutrición, cirugía y terapia intensiva. México: Editorial El Manual Moderno, 2004: 655.
9. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 97-110, viii.
10. Bonet A, Grau T. [Multicenter study on incidence of total parenteral nutrition complications in the critically-ill patient. ICOMEP study. Part I]. *Nutr Hosp* 2005; 20: 268-77.
11. Batani R, Abdullah D, Bahari M. Evaluation of the total parenteral nutrition service at University Sains Malaysia Hospital. *Eur E-J Clin Nutr Metabolism* 2007; 10: 2-5.
12. 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.
13. Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE, MacLaren R. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 45-50.
14. Umbrello M, Elia G, Destrebecq AL, Iapichino G. Tolerance of enteral feeding: from quantity to quality of gastric residual volume? *Intensive Care Med* 2009; 35: 1651-2.
15. Grau T, Bonet A. [Multicenter study on incidence of total enteral nutrition complications in the critically-ill patient. ICOMEP study. Part II]. *Nutr Hosp* 2005; 20: 278-85.
16. Ferraresi E, Murguia D, Arenas H. Complicaciones infecciosas de la nutrición parental. In: Arenas H, Anaya R, eds. Nutrición enteral y parenteral. México: McGrawHill, 2007: 298.
17. Martínez MJ, Martínez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphatemia in postoperative patients with total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutr Hosp* 2006; 21: 657-60.
18. Álvarez Hernandez J, Pelaez Torres N, Munoz Jimenez A. Clinical use of enteral nutrition. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 2): 85-97, 87-99.
19. Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van deMark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23: 1055-60.
20. Montejo González JC, Estebanez Montiel B. [Gastrointestinal complications in critically ill patients]. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Suppl. 2): 56-62.
21. Elpern EH, Stutz L, Peterson S, Gurka DP, Skipper A. Outcomes associated with enteral tube feedings in a medical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2004; 13: 221-7.
22. Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE. Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care* 2008; 17: 512-9; quiz 520.
23. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27: 1447-53.
24. Montejo JC, Grau T, Acosta J, Ruiz-Santana S, Planas M, Garcia-De-Lorenzo A et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 796-800.
25. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1955-61.
26. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 122-67.
27. Deane A, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Nguyen NQ. Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3909-17.
28. Williams TA, Leslie GD. A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: part I. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20: 330-43.
29. McClave SA, Snider HL. Clinical use of gastric residual volumes as a monitor for patients on enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S43-8; discussion S49-50.
30. Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, Liu L, Thiessen B. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding proto-

cols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 81-6.
31. Juve-Udina ME, Valls-Miro C, Carreno-Granero A, Martinez-Estalella G, Monterde-Prat D, Domingo-Felici CM et al. To return or to discard? Randomised trial on gastric residual volume management. *Intensive Crit Care Nurs* 2009; 25: 258-67.
32. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 318-24.
33. Montejo JC, Catalan M. Diarrea. Significado y control en nutrición artificial. *Nutr Clin Med* 2009; 3: 40-51.
34. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl. 7): vii1-vii12.
35. Bliss DZ, Guenter PA, Settle RG. Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients—what a mess? *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 753-9.
36. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88: 91-3.
37. Marse P, Ibañez J, Jorda R, Raurich M, Ayestarán J, Rubert C. Reflujo gastroesófagico y nutrición enteral. *Med Intensiva* 1994; 18: 426-429.
38. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-23.
39. McClave SA. What does it mean to own feeding tubes? *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 430-2.
40. Kattelmann KK, Hise M, Russell M, Charney P, Stokes M, Compher C. Preliminary evidence for a medical nutrition therapy protocol: enteral feedings for critically ill patients. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1226-41.
41. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, Lowen CC, Looney SW, Matheson PJ, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 324-30.
42. Montemerlo H, García C, Libere G. Complicaciones metabólicas de la nutrición parenteral. In: Interamericana M-H, ed. Nutrición enteral y parenteral. 1º ed. México, 2007: 287-297.
43. Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005; 28: 337-42.
44. Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Perez M, Masso J et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr* 2003; 22: 577-83.
45. Chen HS, Wang FD, Lin M, Lin YC, Huang LJ, Liu CY. Risk factors for central venous catheter-related infections in general surgery. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 231-6.
46. Wang FD, Cheng YY, Kung SP, Tsai YM, Liu CY. Risk factors of catheter-related infections in total parenteral nutrition catheterization. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001; 64: 223-30.
47. Dimick JB, Swoboda S, Talamini MA, Pelz RK, Hendrix CW, Lipsett PA. Risk of colonization of central venous catheters: catheters for total parenteral nutrition vs other catheters. *Am J Crit Care* 2003; 12: 328-35.
48. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-32.
49. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farre M, Acosta JA, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R10.
50. Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 2006; 367: 1101-11.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):546-552
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Glycemic acute changes in type 2 diabetics caused by low and high glycemic index diets

C. E. Gonçalves Reis[1] and J. Dullius[2]

[1]College of Health Sciences. Universidade de Brasilia. Brazil. [2]College of Physical Education. Universidade de Brasilia. Brazil.

Abstract

Introduction: **Low-glycemic index diets may improve the glycemic control in type 2 diabetes but the debate over their effectiveness continues.**

Objectives: **To test the effects of low-glycemic index diets on acute glycemic control (2 days) by measuring capillary blood glucose in patients with type 2 diabetes.**

Methods: **This was a crossover randomized clinical trial with 12 type 2 diabetics which were randomly divided into 2 groups and targeted the following draft diets for low and high glycemic index (LGI and HGI) for 2 consecutive days in 2 consecutive weeks. Group 1 followed an LGI diet in week 1 and an HGI diet in week 2, group 2 adopted the contrary. They were oriented to maintain medication and lifestyle and to follow the recommendations. Measurements were made of glycemia capillaries in 2 days (fasting, before lunch, post-prandial lunch and before dinner) and one last in fasting on day 3. A food record during the days and the counting of carbohydrates meals was made. The software SigmaStat (version 2.03) was used, with a statistical significance criterion of $p < 0.05$.**

Results and discussion: **The amount of carbohydrates ingested by the LGI group was lower ($p < 0.01$), showing that the adoption of this diet reduces the intake of carbohydrates, being favorable for diabetics. Mean blood glucose on the first day was lower in the LGI group ($p < 0.05$).**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:546-552)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4751

Key words: *Diabetes mellitus. Glycemic index. Blood glucose. Carbohydrate.*

LAS VARIACIONES DE LA GLUCOSA AGUDA EN INDIVIDUOS CON DIABETES TIPO 2 CAUSADA POR LAS DIETAS DE BAJO Y ALTO ÍNDICE GLUCÉMICO

Resumen

Introducción: **Dietas de bajo índice glucémico pueden mejorar el control glucémico en la diabetes tipo 2, pero sigue el debate sobre su eficacia.**

Objetivos: **Evaluar los efectos de las dietas bajas en el índice glucémico en el control glucémico agudo (2 días) por la medición de glucosa en sangre capilar en pacientes con diabetes tipo 2.**

Métodos: **Se realizó un ensayo clínico cruzado y aleatorizado con 12 pacientes diabéticos tipo 2. Fueron divididos en 2 grupos: dietas de bajo y alto índice glucémico (BIG y AIG). Las dietas fueron consumidas por 2 días consecutivos, en 2 semanas distintas. Para el grupo 1 fue administrado la dieta BIG en la semana 1 seguida de la dieta AIG en la semana 2. En contrario se dio para el grupo 2. Se recomendó a los pacientes que mantuviesen la medicación y el estilo de vida estables. Se midió y registro la glucemia capilar en 2 días (en ayunas, antes y después (2 h) del almuerzo y antes de la cena) y en ayuno del día 3. Durante los días del estudio, se hicieron un registro de los alimentos y el conteo de carbohidratos. Para el tratamiento estadístico ($p < 0,05$) se utilizó el programa SigmaStat (versión 2.03)**

Resultados y discusión: **La ingesta de carbohidratos fue menor ($p < 0,01$) en el BIG, sugiriendo que la utilización de esta dieta reduce la ingesta de carbohidratos, siendo favorable para los diabéticos. La media de glucosa en sangre en el primer día fue inferior en el grupo BIG ($p < 0,05$).**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:546-552)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4751

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Índice glucémico. Glucemia. Hidrato de carbono.*

Correspondence: Caio Eduardo G. Reis.
QI 04 Bloco E apto. 108 - Guará 1.
P.O. BOX: 71010-052 DF, Brazil.
E-mail: caioedureis@gmail.com

Recibido: 7-I-2010.
1.ª Revisión: 25-III-2010.
Aceptado: 10-X-2010.

Abbreviations

BMI: Body Mass Index.
CHO: Carbohydrates.
DM: Diabetes Mellitus.
GI: Glycemic Index.
GL: Glycemic Load.
HGI: High Glycemic Index.
LGI: Low Glycemic Index.
SMBG: Self-monitoring of Blood Glucose.
T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus.

Introduction

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a disease resulting mainly from the dysfunction in the carbohydrate metabolism, characterized by hyperglycemia.[1] Its prevalence in recent decades has been increasing, reaching nearly 6% of the population,[2] data shows that in the world there are about 246 million people with diabetes[3] and this number is expected to grow to 366 million in 2030.[4] The importance of glycemic control in the prevention of chronic complications of DM was demonstrated by the United Kingdom Prospective Diabetes Study[5], as well as the self-monitoring of blood glucose (SMBG) role in the control of diabetes mellitus and its substantial importance in assessing a diabetic type 2.[6,7]

Carbohydrates (CHO) are one of the factors that most influence glycemic control. According to the American Diabetes Association both the quantity and quality of CHO should be observed in a diabetic's diet.[8] The quality of the CHO is reflected by its glycemic index and the quantity by counting the amount of CHO. Jenkins et al., (1981) proposed the term glycemic index (GI), which led to classify CHO according to their speed of glycemic responses.[9] The Glycemic Load (GL) is a reference that takes into account the GI and the amount of CHO consumed and tends to reflect the effect of this on blood glucose.[10] The CHO counting value as a tool to aid in the control of blood glucose levels is already set. Carbohydrate counting is a method that has been recommended as a tool to be used to determine the amount of CHO to be consumed at each meal and assist in glycemic control.[11]

The regular consumption of foods with a high glycemic index (HGI) has been associated as a risk factor for diseases such as diabetes, obesity and cardiovascular disease and a low glycemic index (LGI) as preventive to such diseases and recommended in their treatment. LGI diets in general have a higher amount of fiber, helping to reduce the absorption of dietary cholesterol, contributing to a greater release of satiety signals, such as prolonged recurrence of hunger, thus helping in weight control. In addition, are shown in diabetic patients lower glycemic response immediately and, consequently, a lower insulin discharge, helping to keep blood glucose levels less oscilant.[12-15] Among the several interferences in glucose oscillations in a diabetic subject, the diet is essential because it generates a direct change in blood glucose levels. Thus, it is important to help the patient understand the factors that interfere with their food selection and then make appropriate choices.[16-17]

Research on GI diets with humans has been largely developed, but investigations about acute blood glucose oscillations are few. This study aims to evaluate acute glycemic control (2 days) by measuring intensive capillary blood glucose due to the adoption of dietary advice to follow LGI and HGI diets in the dietary patterns of type 2 diabetics and correlating the amount of CHO consumed at lunch with their glycemic response too.

Methodology

Study design and sample selection

This is a crossover randomized clinical trial. The study population consisted of type 2 diabetic participants in a program of diabetes education and health from the University of Brasilia, Brazil. The selected sample consisted of 22 individuals. The calculation of sample size for the current study was established considering blood glucose as the main variable. Was adopted a statistical power of 80% and a significance level of 5%. The inclusion criteria were a diagnosis of type 2 diabetes,[18] be literate, age between 40-75, demonstrate competence to perform SMBG, have followed the guidelines of the researchers about the GI diets and signed the written informed consent. The study excluded candidates who had eating and/or other endocrine disorders, a history of myocardial infarction, cancer, smoking and alcoholism, liver disease, pregnant women, athletes, people with renal failure and chronic obstructive pulmonary disease.

Experimental design of the study

After selecting the sample, there was an initial meeting with all participants to explain the purpose of the research, how to follow it and the importance of complying with all the directives from the team. We applied an initial questionnaire to collect clinical and epidemiological data, and gave guidelines. Then, the sample was divided randomly into two groups (LGI and HGI) in the next two days and on the morning of the third day, Group 1 was instructed to keep the LGI diet and group 2 the HGI diet. All volunteers received a follow-up form, and were explained in detail all the procedures to be followed by the participants. On the fourth day there was another meeting with the team to deliver the forms, review and verify the food records for 2 days. The following week, the methodology was repeated, but with the reversal of the groups: Group 1

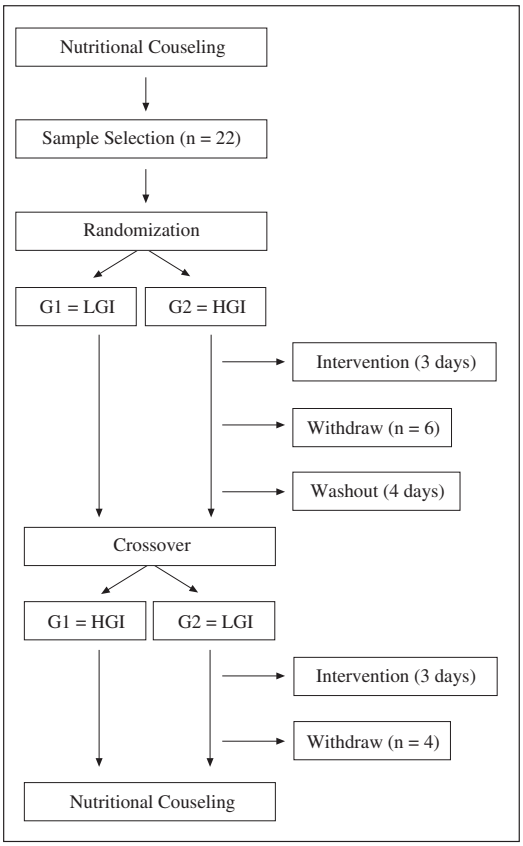


Fig. 1.—Experimental design of the study, Brasilia, Brazil, 2006.

on HGI diets and Group 2 on LGI diets, with the final re-evaluations too.

The variables collected included: demographics-gender, date of birth, time of diagnosis of diabetes, the use of hypoglycemic medications and insulin, schooling. This form contained explanations about the research, contact phone numbers in case of questions, recommendations, the type of diet to follow (LGI or HGI), days to follow, examples of foods to give preference to and which to avoid eating during the study according to the GI diet to be ingested.

For the collection, the volunteers had during the days of experiment a particular form with specifically boxes to put the values of blood glucose measurements, medicine used, the food record and their schedules. Participants were instructed to keep stable medication and lifestyle, not to practice intense physical activities and to strictly follow the recommendations of the team during the period, especially during the days of data collection. Figure 1 illustrates the experimental design of the study.

All volunteers who met the selection criteria had access to all the evaluations completed at the end of the study and received nutritional counseling for two months. The protocol of this study was approved (n. 0021.0.012.000-03) by the Ethics Committee in Human Research of the School of Health Sciences at the University of Brasilia, Brazil. All volunteers were informed about the objectives of the study and signed the written informed consent.

Assessment of Glycemic Response

Post-prandial glucose (2 h) was made by finger prick before the start of the study, under the supervision of researchers. After the Kolmogorov-Smirnov test was verified the normality of the glucose data ($p = 0.158$), demonstrating the homogeneity of the sample.

Glycemic assessment was done with blood collected by finger prick using the One Touch Ultra® glucometer. The volunteers were instructed and trained to take their own glucose measurements during the two days of intervention —fasting, pre-lunch, post-prandial (2 hours after lunch), pre-dinner— and a final fasting measurement on the third day. To do this, all individuals were provided with enough and extra test strips to being used for their own glucose measurements. The results were collected and recorded by the individuals in specific places in the particular forms, with their schedules.

Dietary counseling

At the beginning of the study was done dietary advice to the adoption of high and low GI diets within the usual dietary patterns of individuals. Participants were instructed to choose GI foods corresponding to the experimental group were they are allocated, including in their usual diets during the days of the experiment. For example, the subjects allocated in low-GI group were instructed to consume more fruits, vegetables, salads, legumes, whole grains, dairy products.To facilitate such a procedure a table of CHO counting and glycemic index foods was developed and provided with the breakdown of foods according to their GI so that they can better include the food according to the type of diet to follow. The food selection on this table was made according to the International Table of GI values.[19] At the end of the study were made analysis of food records to check if the instructions were followed.

Anthropometric measurements

The height of the volunteers was measured using a stadiometer, scale of 0 to 220 cm, with an accuracy of 0.1 cm (SECA Model 206®), fixed to the wall. The weight was measured using an electronic balance with a 150 kg capacity and 50g increments (Toledo Brazil, Model 2096® PP), with individuals in the standing position without shoes and wearing light clothing.[20] The

Table I
Sample characterization, Brasilia, Brazil, 2006

Age (years) Mean = 60 (± 8)	46-55 n = 4	56-65 n = 5	66-75 n = 3
Time DM (years) Mean = 12 (± 7)	0-7 n = 3	8-14 n = 5	≥ 15 n = 4
BMI Mean = 29,0 (± 6,9)	Normal n = 4	Overweight n = 5	Obesity n = 3
Drugs No drugs = 1	Oral antidiabetic n = 8	Insulin n = 2	Oral antidiabetic plus Insulin n = 1
Scholarity	Basic education n = 3	High School n = 2	Higher education n = 7
Gender	Male n = 9	Female n = 3	

Body Mass Index (BMI) was calculated relating the weight (kg) and height (m^2) (Bray and Gray, 1988)[21] and classified according to World Health Organization criteria (WHO, 1995).[22]

Assessment of Food Intake

Before the study, all volunteers were trained to record their food intake on collection days. The food records were recorded on appropriate forms, specifying the time of the meal, food type, preparation and quantity of portion sizes. Each food record was reviewed in the presence of the volunteer in order to ensure their accuracy. For the CHO calculation in each meal, the conversion of portion sizes to grams was done using a table for the evaluation of food consumption in portion sizes,[23] and to verify the amount of CHO in the meal Brazilian Table of Food Composition[24] was used, obtained by the sum of the amount of each food.

Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was applied to verify the normality of the variables. To evaluate the differences between glucose levels and CHO intake resulting from the LGI and HGI diets the Wilcoxon test and Paired t-test were used. To correlate the amount of CHO intake at lunch with their respective postprandial glycemia the Spearman's rank correlation coefficient was used and to compare the glycemic values between the days of each diet the Kruskal-Wallis test was used. The analyses were performed using the software SigmaStat (version 2.03), with a statistical significance criterion $p < 0.05$ (95% confidence). The results of sample characterization and glycemic responses and food intake are presented as mean ± standard deviation.

Results

Three subjects from initial sample refused to participate in the second stage, three had incomplete filled forms and four had personal problems, thus their data was not used. Data of twelve individuals was used for the analyses. Examples of situations that were reported by excluded volunteers: Subject 1: "I woke up at dawn to take my grandson to the hospital, he ended up hospitalized. I spent all night worried about the situation"; Subject 4: "I did not do physical activity on these two days for medical reasons, because I was doing a treatment for varicose veins"; Subject 7: "I did not follow the diet because there was a party at my work and I ate far beyond the usual", in addition to health problems reported by subject 11: flu, diarrhea and malaise (table I).

After the count of total carbohydrate ingested in the days of the experiments, was calculate the means ± standard deviation. There was a significant increase in carbohydrate intake in high-GI group (238 ± 71.5) compared to the low-GI group (176.7 ± 56.2) ($p < 0$, 01). Were done means ± standard deviation of the number of meals per day of experiment for each treatment (AIG = 5.0 ± 1.4; BIG = 5.3 ± 1.4) ($p = 0.42$). These results show that although the IG does not influence the number of meals per day, leads to an increase in the total carbohydrate in the diet.

The total amount of CHO ingested by the LGI group per meal (43.6 ± 25.2 g) was lower than the HGI group (61.1 ± 36.2 g) ($p < 0.01$). When compared for days, on the first day the LGI group ingested 43.7 ± 23.1 g per meal while the HGI group 65.0 ± 40.0 g ($p < 0.01$) and the second day the LGI group consumed 43.5 ± 27.4 g per meal against 57.5 ± 31.7 g HGI group ($p < 0.01$). Figure 2 shows the mean ± standard error of amount of carbohydrates ingested per meal in the everyday diet.

On the first day the mean blood glucose was higher in the HGI group (148 ± 62 mg/dl) compared with the LGI group (127 ± 30 mg/dl) ($p < 0.05$). By the second day, fasting glucose levels had the same average value

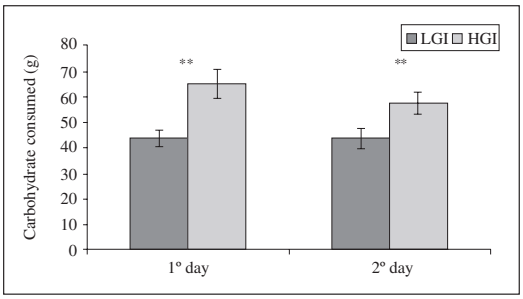


*Fig. 2.—Mean ± standard error of amount of CHO consumed per meal by LGI and HGI diets, Brasilia, Brazil. **p < 0.01.*

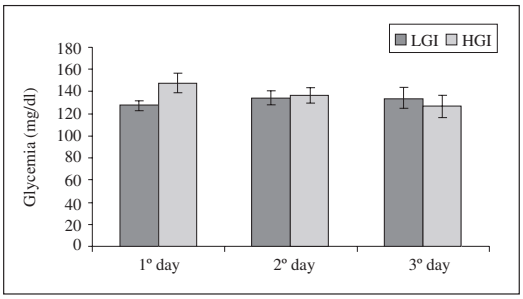


*Fig. 3.—Mean ± standard error of glycemic variation of LGI and HGI diets, Brasilia, Brazil. *p < 0.05.*

(132 mg/dl) and no significant difference in the total daily average (p = 0.78). In the comparison of fasting on the third day there was also no statistical difference (p = 0.12). In the evaluation of all glucose measurements, the average blood glucose levels were not different between the two diets (p = 0.37). Figure 3 shows the average of every day blood glucose levels. There were no significant differences comparing blood glucose levels between the days of each diet: LGI diet (p = 0.79) and HGI diet (p = 0.52), showing no improvement or worsening of glycemic control over the days of the research.

Figure 4 shows the correlation between the amount of CHO consumed at lunch with their respective postprandial glycemia (2 h).

Discussion

Currently one of the discussions regarding the dietary treatment of T2DM is about the type of CHO. It is closely related to glycemic changes, which could lead to benefits and improvements in the metabolic parameters of the patients.[25] According to the recommendations of American Diabetes Association (ADA),[8] nutritional therapy is extremely important in the prevention and treatment of T2DM, with the objective of control blood glucose levels, normalize blood pressure values, avoid gaining weight and the complications of metabolic disorder, as well as other objectives. The recommendations for the quantity and quality of CHO should be made, always seeking the general benefits of using the glycemic index and glycemic load.

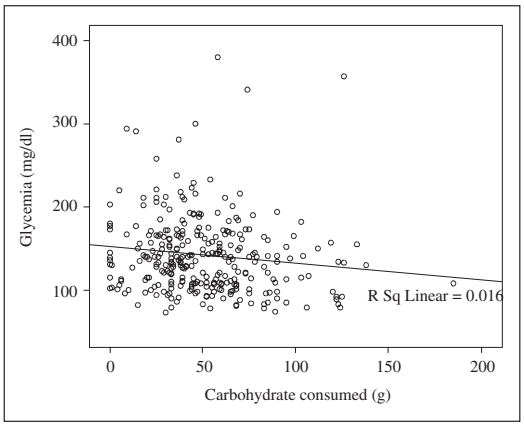


Fig. 4.—Correlation between amount of CHO consumed at lunch and their glycemic response, Brasilia, Brazil.

At the beginning of the study there was great interest from individuals to participate in the research because they should do several SMBG per day and understand how their body responds to certain types of food. The volunteers were encouraged to give more attention to the foods they were consuming, understand better how the changes in consumption affect blood glucose and what factors are associated with these oscillations, such as intrinsic to foods and environmental factors.

On the report of the HGI days, there was a description of the foods that were included in the diet, e.g. chocolate cake, banana and guava candy, soda, pudding, candy in general, fritters, macaroni, chocolate, condensed milk, and foods that often the health professionals who are monitoring the patients ultimately restrict or even prohibit. The ban comes in response to the fact that these foods are HGI, since they may adversely affect the glycemic control in diabetics. However, in the present study, this result was not so evident.

As reported by Brand-Miller et al.,[25] Ludwig,[26] Sartorelli & Cardoso[27] LGI diets are used for diabetics to improving the glycemic profile, but in our study we were able to perceive this benefit only on the first day of intervention. It was noted that after the end of the first day, there was a balance of blood glucose levels, and the mean fasting values of the second day were the same (132 mg/dl), regardless of the diet followed. It may be because the HGI group proved to be a bit more concerned about glucose levels, due to the high values of the previous day, which led to an improvement in dietary habits and glycemic control.

A greater focus on nutrition education is needed, showing that diet control is necessary in the glycemic control.[28] Nutritional education is highlighted in epidemiological studies where the results point to a correlation between eating behavior and disease. It is the

part of nutrition science that applies to directing its resources toward learning, adapting and the acceptance of healthy eating habits in line with promoting the health of the individual and the community.[29,30] Monitoring through a diabetes education program is extremely important, with an emphasis on diet therapy, physical activity and self-care.[16]

When the quantity of CHO ingested at lunch with their respective blood glucose levels were correlated, a weak correlation was found between the variables ($p = 0.12$), showing that despite the average CHO ingested in the meals had been greater in the HGI diets ($p < 0.01$), no great impact was shown on the glycemic response. This is evidence that a HGI diet is associated with a greater consumption of CHO, but not necessarily to a loss of glycemic control. In this study, the amount of CHO is not linked to blood glucose, as can be seen in the results of the CHO ingestion at lunch with postprandial glucose.

Although recent studies show LGI diets are beneficial in the treatment of T2DM,[31,32] other results are still conflicting.[33] In practice it was possible to observe significant changes in acute glucose due to the adoption of LGI diets only on the first day, this may be because of the difficulties encountered by individuals following the diet in their daily lives, and that psychosocial factors influencing their decisions regarding food choices. The group showed the adoption of healthy choices when blood glucose levels were altered, reaching a point of knowledge desirable in a work of nutrition education, a fact corroborated by the study of Miller et al.[34]

Conclusion

In our study the amount of CHO ingested per meal by the LGI group (43.6 ± 25.2 g) was lower than the HGI group (61.1 ± 36.2 g) ($p < 0.01$), showing that the adoption of the LGI diet reduces the CHO intake, being favorable for people with diabetes. Although is know the benefits of low-GI diets on glycemic and metabolic control in type 2 diabetics, in our study there was significant difference in acute glycemic control due to the adoption of low-GI diet only on the first day ($p < 0.05$).

The results of our study are important because they show that the nutritional instructions for adoption of low-GI diets in free-living condition is valid, providing a lower intake of carbohydrates, contributing to a lower energy intake and improvement in glycemic control. It is necessary to conduct well-controlled clinical studies evaluating the effect of glycemic index on acute glycemic control in patients with diabetes, to show the effectiveness of the nutritional tool.

Acknowledgements

Team Doce DESAFIO/UnB, One Touch Ultra Johnson & Johnson Medical, National Council for Scientific and Technological Development, Brazil; Unit of Extension at the University of Brasilia, Wesley de Jesus Silva for statistical analysis.

References

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização Brasileira sobre Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2006.
2. Ministério da Saúde, Organização Pan-americana de Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do sistema único de saúde Brasileiro. Brasília: MS; 2005.
3. International Diabetes Federation. Diabetes epidemic out of control. Cape Town, 2006. [cited 2006 Dec 4]. Available from: <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=7F22F450-B1ED-43BB-A57C-B975D16A812D>.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1047-1053.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
6. Maia FFR, Araújo LR. Impacto do sistema de monitorização continua da glicose em indivíduos diabéticos. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52 (6): 395-400.
7. Oliveira CHMC, Berger K, Souza SCAL, Marui S, Khawali C, Hanache OM et al. Monitorização Contínua de Glicose: Análise Crítica Baseada em Experiência ao Longo de Um Ano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49 (6): 983-990.
8. American Diabetes Association . Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 1): S61-78S.
9. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34 (3): 362-66.
10. Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Colagiuri S. A nova revolução da glicose. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
11. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual Oficial de Contagem de Carboidratos. São Paulo: SBD; 2003.
12. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Francesch Si, Hamidi M, Marchie A et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Suppl. 1): 266S-73S.
13. Colombani PC. Glycemic index and load – dynamic dietary guidelines in the context of disease. *Physiol Behav* 2004; 83 (4): 603-10.
14. Sunyer FXP. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Suppl. 1): 290S-8S.
15. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Suppl. 1): 274S-80S.
16. Dullius J, Borges ED. PROAFIDI/UnB: Educação em Diabetes por meio de Programa Orientado de Atividades Físicas. *Diabetes Clínica* 2004; 5: 355-364.
17. Nascimento MAB. Avaliação de uma proposta de educação nutricional para portadores de diabetes mellitus tipo 2 [Mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2003.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1): S43-S48.
19. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (1): 5-56.
20. Jelliffe DB Evolución del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1968.
21. Bray GA, Gray DS. Obesity I: Phathogenesis. *Western J Med* 1988; 149 (4): 429-441.

22. World Health Organization. Physical Status: The use and interpretation of antropometry. Geneva; 1995 (WHO Technical Report Series 854) 452p.
23. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. Rio de Janeiro; 1994.
24. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA-UNICAMP.- Versão II, 2º ed., Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2006.
25. Brand-Miller JC, Hayne S, Etocz P, Colagiui S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2261-7.
26. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287 (18): 2414-23.
27. Sartorelli DS, Cardoso MA. Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes mellitus tipo 2: evidências epidemiológicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (3): 415-426.
28. Geraldo JM, Alfenas RCG, Alves RDM, Salles VF, Queiroz VMV, Bittencourt MCB. Intervenção nutricional sobre medidas antropométricas e glicemia de jejum de pacientes diabéticos. *Rev Nutr* 2008; 21: 329-340.
29. Sartorelli DS, Franco LJ, Cardoso MA. Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública* 2006; 22 (1): 7-18.
30. Cervato AM, Derntl AM, Latorre MRDO, Marucci MFN. Educação nutricional para adultos e idosos: uma experiência positiva em Universidade Aberta para a Terceira Idade. *Rev Nutr* 2005; 18 (1): 41-52.
31. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr* 2004; 92: 367-381.
32. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (Suppl. 1): S122-31.
33. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (1): 114-25.
34. Miller CK, Gutshcall MD, Mitchell DC. Change in food choices following a glycemic load intervention in adults with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (2): 319-24.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):553-559
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Lipid profile and cardiovascular risk factors among first-year Brazilian university students in São Paulo

J. Costa Silva Zemdegs[1,2], L. Barreto Corsi[1], L. De Castro Coelho[1], G. Duarte Pimentel[2], A. Toyomi Hirai[1] and A. Sachs[1]

[1]Department of Preventive Medicine. Division of Nutrition. Federal University of São Paulo. Brazil. [2]Department of Physiology. Division of Nutrition Physiology. Federal University of São Paulo. Brazil.

Abstract

Background/aims: **The surveillance of cardiovascular risk factors has been recommended worldwide. The current study is aimed to estimate the prevalence of cardiovascular risk factors among first-year students from a public university in the city of Sao Paulo, Brazil.**

Methods: **A cross-sectional study of 56 first-year students, of both genders, was performed. Information about demographic characteristics, family history of chronic diseases, smoking, and physical activity was obtained by means of a standardised questionnaire. Anthropometrical parameters (BMI, waist circumference, body fat percentage), metabolic parameters (glycaemia, serum lipid profile), and dietary data (total energy intake, percentage of total energy from macronutrients, cholesterol and dietary fiber) were assessed.**

Results: **The risk of cardiovascular diseases was characterised by family history of cardiovascular diseases (44.6%), smoking (10.7%), physical inactivity (35.7%), borderline high total cholesterol and LDL-c levels (16.1% and 5.4, respectively), decreased HDL-c levels (8.9%), increased triglyceride levels (8.9%), and overweight and obesity (17.8% and 7.1%, respectively). The diet of the students was inadequate: it was high in fat and protein, and low in carbohydrate and dietary fibre.**

Conclusions: **The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in young adults draws attention to the need to adopt preventive plans in the university setting.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:553-559)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4660

Key words: *Cardiovascular risk factors. Body mass index. Waist circumference. Cholesterol. Glycaemia. Young adults.*

Correspondence: Juliane Costa Silva Zemdegs.
Edificio de Ciências Biomédicas.
Rua Botucatu, 862 - 2º andar - Vila Clementino.
04023-062 São Paulo. Brazil.
E-mail: jzemdegs@unifesp.br

Recibido: 22-XII-2009.
1.ª Revisión: 13-I-2010.
Aceptado: 4-II-2010.

PERFIL LIPÍDICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS BRASILEÑOS DE PRIMER ANO DE SAO PAULO

Resumen

Antecendentes/objetivos: **la vigilancia de los factores de riesgo se ha recomendado mundialmente. El presente estudio pretendía estimar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de primer año de una universidad pública de la ciudad de Sao Paulo, Brasil.**

Métodos: **Se realizó un estudio transversal de 56 estudiantes de primer año, de ambos sexos. Se obtuvo información acerca de las características demográficas, antecedentes familiares de enfermedades crónicas, hábito de fumar y actividad física mediante un cuestionario estandarizado. Se evaluaron parámetros antropométricos (IMC, circunferencia de la cintura, porcentaje de grasa corporal) y bioquímicos (glucemia, perfil lipídico en suero). La información relativa a la ingestión de la dieta se evaluó mediante un registro de alimentación de tres días.**

Resultados: **el riesgo de enfermedades cardiovasculares se caracterizó por los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (44,6%), hábito tabáquico (10,7%), actividad física (35,7%), colesterol y concentración de LDL-c en el límite superior (16,1% y 5,4, respectivamente), disminución de las concentraciones de HDL-c (8,9%), aumento de las concentraciones de triglicéridos (8,9%) u sobrepeso y obesidad (17,8% y 7,1%, respectivamente). La dieta de los estudiantes fue inapropiada: su contenido era elevado en grasas y proteínas y bajo en hidratos de carbono y fibra de la dieta.**

Conclusiones: **la prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes reclama la atención hacia la necesidad de planes preventivos en el ámbito universitario.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:553-559)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4660

Palabras clave: *Factores de riesgo cardiovasclar. Índice de masa corporal. Circunferencia de la cintura. Colesterol. Glucemia. Adultos jóvenes.*

Introduction

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide,[1] and in Brazil these diseases are responsible for more than 48% of the total number of deaths.[2]

Several risk factors for cardiovascular diseases have been identified, increasing the ability to prevent and manage chronic conditions. Risk factors for cardiovascular diseases comprise modifiable variables (smoking, sedentary lifestyle, inappropriate dietary habits, hypertension, hypercholesterolaemia, glucose intolerance, and obesity) and non-modifiable variables (age, gender, race, and heredity).[3]

Although cardiovascular diseases typically occur in middle age or later, risk factors for these diseases are determined to a large extent by the lifestyle behaviours learned early in life and maintained during adulthood.[4] In Brazil, in part due to changes in dietary habits and the degree of physical activity, a high prevalence of cardiovascular risk factors, particularly overweight and a sedentary lifestyle, have been reported among young adults.[2,5]

Given that several cardiovascular risk factors are modifiable, it is necessary to determine prevalence of these risk factors and, if the results warrant, to carry out prevention programs aimed at reducing their frequency. The aim of this study was to examine the prevalence of some of the main cardiovascular risk factors in a population of first-year students from a public university in a city in the southeast region of Brazil.

Methods

In the 2005 academic year, all first-year university students from a Brazilian public university, located in the city of Sao Paulo, were invited to take part in the present study. Fifty-six students pursuing career in the medical field (20% men, mean age 19.7 ± 0.9 years; and 80% women, mean age 20.6 ± 2.6 years) voluntarily participated in the study, representing 19% of the student population who entered the university that year. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Sao Paulo and all participants signed a consent form for participation in the protocol.

A standardised interview was carried out together with an anthropometric assessment by a team of expert nutritionists at the Student Health Services of the university. Through the standardised interview, information regarding family history of chronic diseases, regardless of the age of onset, as well as lifestyle habits such as smoking and physical activity were obtained. Smoking was classified in accordance of the Centers of Disease Control and Prevention[6] and the Brazilian Health Ministry.[7] Sedentary lifestyle was defined as being fewer than two weekly periods of physical activity with at least 30 minutes of duration.

Anthropometric assessment consisted of measurements of weight, height, waist circumference (WC) and skin folds, performed with the student in the standing position, barefoot, and in light garments. Weight and height were obtained by means of a scale bearing a stadiometer (Filizola®, model 31, São Paulo, Brazil). WC was obtained by means of a non-stretch fibreglass metric tape in the midline between the lower costal margin and the iliac crest. Body mass index (BMI) and WC were classified in accordance with the parameters of the World Health Organization.[8,9]. Four skin fold thickness were measured on the left side of the body, in triplicate, to the nearest 0.1 mm, by means of a Lange skin-fold calliper (Cambridge Scientific Industries, Inc.). The skin fold of the triceps was measured on the vertical fold; on the posterior midline of the upper arm (halfway between the acromion and olecranon processes, with the arm held freely to the side of the body). The biceps skin fold was also measured on the vertical fold, on the anterior aspect of the arm over the belly of the biceps muscle, 1 cm above the level used to mark the triceps site. The subscapular skin fold was taken from the diagonal fold at a 45° angle, 1 to 2 cm below the inferior angle of the scapula; and the suprailiac skin fold, also taken from the diagonal fold (in line with the natural angle of the iliac crest), was taken in the anterior axillary line immediately superior to the iliac crest. The body density was calculated from the sum of the four skin folds,[10] and the body fat percentage (%BF) was obtained and classified in accordance with Siri[11] and Lohman,[12] respectively.

Dietary data were evaluated by means of a non-consecutive three-day food record. Participants were provided with food record forms and were taught how to complete them. Total energy intake and percentage of total energy from macronutrients were obtained using the software NutWin® version 2.5 (Center for Health Informatics, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil), and data were analysed in accordance with the recommendations of the World Health Organization[13] and the Institute of Medicine.[14]

Annually, all students are assessed for metabolic parameters at the Student Health Services of the university. In brief, blood samples were collected after overnight fasting by a team of nurses from the Central Laboratory of the Sao Paulo Hospital. Glycaemia was determined in plasma fluoride, and triglycerides, total cholesterol, and HDL-c were determined in serum by means of conventional laboratory enzymatic techniques. LDL-c and oxidised LDL-c levels were calculated using the equations of Friedwald et al.,[15] and Tsimihodimos et al.,[16] respectively. The metabolic parameters were analysed according to the definitions of the Brazilian Diabetes Society[17] and the National and International Cholesterol Education Program-NCEP/ ATPIII.[1] The prevalence of metabolic syndrome was assessed according to the NCEP/ATPIII[18] classification.

Statistical analyses were performed using the software GraphPad Prism, version 4.03 (GraphPad Soft-

Table I
Anthropometric and metabolic parameters of the university students according to gender

	Men		*Women*		
	Mean ± SD	*%*	*Mean ± SD*	*%*	*P*
Body Mass Index (kg/m²)	23.8 ± 2.8		22.9 ± 4.5		0.21 m
18.5-24.99		72.7		75.6	
25.0-29.99		27.3		15.6	0.50 fh
≥ 30.0		0.0		8.8	
Waist Circumference (cm)	79.8 ± 6.4		78.6 ± 9.8		0.35 m
< 94 (M); 80 (W)		100		68.8	
94-102 (M); 80-88 (W)		0.0		15.6 ≥	0.23 fh
102 (M); 88 (W)		0.0		15.6	
Body Fat (%)	17.9 ± 4.9		29.6 ± 6.2		< 0.001 m
≤ 19.9 (M); 24.9 (W)		63.6		17.8	
20.0-25.0 (M); 25.0-29.9 (W)		27.3		24.4	< 0.001 fh
≥ 25.1 (M); 30.0 (W)		0.0		57.8	
Fasting Glycaemia (mg/dL)	78.7 ± 9.8		73.4 ± 7.2		0.32 m
< 100		100		100	
Total Cholesterol (mg/dL)	141.4 ± 17.8		168.8 ± 29.9		< 0.001 m
< 200		100		80.0	0.18 f
200-239		0.0		20.0	
LDL-c (mg/dL)	84.1 ± 14.7		93.6 ± 23.6		0.08 m
< 100		72.7		75.6	
100-129		18.2		20.0	0.83 fh
130-159		9.1		4.4	
Oxidised LDL-c	2.54 ± 1.98		1.39 ± 0.55		0.05 m
< 3		100		100	
HDL-c (mg/dL)	38.9 ± 6.8		58.3 ± 10.9		< 0.001 m
< 40		45.5		0.0	< 0.001 f
≥ 40		54.5		100	
Triglycerides (mg/dL)	94.9 ± 50.4		79.7 ± 31.3		0.89 m
< 150		90.9		91.1	1.00 f
150-199		9.1		8.9	

Mann-Whitney test (m); Fisher exact test (f); Fisher-Freeman-Halton test (fh).

ware Inc., San Diego, USA). Descriptive analysis was carried out using means, standard deviations and percentages. The normality of the distributions was assessed using the D'Agostino-Pearson test. Comparisons between two variables were done using the Mann-Whitney test or the Kruskal-Wallis test for continuous variables and using the Fischer's exact test or the Fisher-Freeman-Halton test for the comparison of percentages. Correlations between anthropometric and metabolic parameters were determined using the Spearman correlation test. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

A family history of dyslipidaemia was present in 18.2% of males and 44.4% of females; hypertension in 45.5% and 55.6% (respectively), diabetes mellitus in 54.5% and 71.1%, overweight/obesity in 45.5% and 44.4%, and cardiovascular disorders in 45.5% and 44.4%. None of the men and 13.3% of the women was smokers, and a sedentary lifestyle was presented in 27.3% of the men and 37.8% of the women, with no differences between genders in any of these variables.

Data regarding anthropometric and metabolic parameters of the students according to gender are summarised in Table 1. The mean values for BMI and WC were in the normal range for both men and women, with no difference between genders. However, according to the BMI classification, 27.3% of the men and 15.6% of the women were overweight, and 8.8% of the women were obese. Additionally, a WC associated with an increased risk of cardiovascular diseases was present in 31.2% of the women. The mean %BF levels were in the normal range for men, and they were mod-

Table II
Means and standard deviations of LDL-c and HDL-according to other cardiovascular risk factors

	LDL-c				*HDL-c*			
	Men		*Women*		*Men*		*Women*	
	Mean ± SD	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*
Body Mass Index (kg/m²)								
18.5-24.99	82.3 ± 15.7	0.54 m	92.3 ± 25.6	0.53 m	40.13 ± 6.4	0.47 m	58.0 ± 10.9	0.98 m
≥ 25.0	88.3 ± 7.6		98.6 ± 18.1		36.0 ± 6.9		58.6 ± 11.8	
Waist Circumference (cm)								
≤ 94 (M); 80 (W)	84.1 ± 14.7	–	91.9 ± 20.8		38.9 ± 6.8	–	59.4 ± 10.8	
94-102 (M); 80-88 (W)	–	–	99.6 ± 17.3	0.39 k	–	–	55.3 ± 15.0	0.53 k
≥ 102 (M); 88 (W)	–		104.7 ± 19.4		–		58.1 ± 9.9	
Body fat (%)								
≤ 19.9 (M); 24.9 (W)	83.5 ± 15.2		104.0 ± 25.0		37.3 ± 7.3		55.5 ± 9.6	
20.0-25.0 (M); 25.0-29.9 (F)	92.3 ± 8.1	0.44 m	83.6 ± 12.1	0.08 k	44.0 ± 3.5	0.24 m	61.8 ± 12.2	0.58 k
≥ 25.1 (M); 30.0 (W)	–		100.2 ± 18.5		–		57.7 ± 9.4	
Sedentary Lifestyle								
Present	80.0 ± 24.0	0.52 m	88.0 ± 29.3	0.45 m	36.5 ± 4.9	0.58 m	58.6 ± 10.6	0.94 m
Absent	84.9 ± 12.8		96.6 ± 20.2		39.6 ± 6.9		58.2 ± 11.3	
Smoking								
Present	–	–	95.8 ± 20.9	0.81 m	–	–	54.8 ± 13.5	0.37 m
Absent	84.1 ± 14.7		93.3 ± 24.3		38.9 ± 6.8		58.9 ± 10.6	

Mann-Whitney test (m); Kruskal-Wallis test (k).

erately high for women. The mean %BF levels were significantly higher in women than in men (P = < 0.001) and an increased %BF was observed in 57.8% of the women.

The mean fasting glycaemia levels were in the normal range for both men and women and did not differ between genders. A significant alteration in fasting glycaemia concentration was observed in neither gender.

Mean total cholesterol, LDL-c, oxidised LDL-c, HDL-c and triglycerides levels were in the normal range for both genders. Women presented mean total cholesterol and HDL-c levels that were higher than those of the men (P < 0.001), mean LDL-c levels tended to be higher in the women (P = 0.08), and mean oxidised LDL-c levels were higher in men than in women (P < 0.001). Dyslipidaemias, characterised by increased levels of total cholesterol, LDL-c and triglycerides were not observed in the present sample. However, borderline high total cholesterol levels were observed in 20.0% of the women, borderline high LDL-c levels were observed in 9.1% of the men and 4.4% of the women and borderline high triglycerides levels were observed in 9.1% of the men and 8.9% of the women, with no difference between genders. Additionally, reduced HDL-c levels were observed in 45.5% of the men and none of the women. Tables 2 and 3 show the mean levels of the metabolic parameters, according to the other cardiovascular risk factors analysed. In the present sample, it was not able to observe any statistically significant associations between the metabolic parameters and the other cardiovascular risk factors. Importantly, BMI showed a directly proportional relation to WC (P < 0.001), BF% (P < 0.001), total cholesterol (P = 0.04), LDL-c (P = 0.01), and triglyceride levels (P = 0.04). Based on the parameters evaluated, i.e., WC, fasting glycaemia, HDL-c, and triglycerides levels, no men or women had metabolic syndrome.

Dietary data according to gender are shown in Table 4. Energy intake was statistically higher in the male students than in the female students (P < 0.001). The mean carbohydrate intake was below the adequate range, whereas the mean protein and lipid intakes were above recommended levels in both men and women, with no difference between genders. In both genders, the mean cholesterol and fibre intakes were, respectively, in the normal range and below the recommended range. No statistically significant difference in the average intake of these nutrients was observed between genders.

Discussion

Epidemiological trends indicate that there will be an increase in incidences of cardiovascular diseases worldwide, particularly in developing countries.[3,19,20] Accordingly, the incidence of cardiovascular risk factors has increased among Brazilians in recent years, and mortality from cardiovascular diseases remains the

Table III
Means and standard deviations of serum total cholesterol, triglycerides and glycaemia according to other cardiovascular risk factors

	Total cholesterol				*Triglycerides*				*Glycaemia*			
	Men		*Women*		*Men*		*Women*		*Men*		*Women*	
	Mean ± SD	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*	*Mean ± SD*	*P*
Body Mass Index (kg/m²)												
18.5 - 24.99	137.7 ± 18.1	0.54	167.0 ± 32.3	0.50	74.83 ± 27.4	0.71	77.5 ± 32.7	0.21	76.6 ± 9.9	0.76	73.3 ± 7.9	0.98
≥ 25.0	147.7 ± 14.7	m	174.8 ± 23.7	m	116.7 ± 81.4	m	87.6 ± 28.4	m	79.0 ± 13.9	m	73.9 ± 6.0	m
Waist Circumference (cm)												
< 94 (M); 80 (W)	141.4 ± 17.8		167.5 ± 28.8	0.70	94.9 ± 50.4		76.9 ± 35.9	0.42	78.7 ± 9.8			0.35
94-102 (M); 80-88 (W)	–	–	163.3 ± 45.4	k	–	–	86.2 ± 20.5	k	–	–		k
≥ 102 (M); 88 (W)	–		179.9 ± 20.7		–		85.1 ± 29.3		–			
Body fat (%)												
≤ 19.9 (M); 24.9 (W)	141.2 ± 17.6	0.30	175.0 ± 34.2	0.23	112.3 ± 67.4	0.63	78.5 ± 36.9	0.19	76.7 ± 7.7	0.60	73.7 ± 7.0	0.42
20.0-25.0 (M); 25.0-29.9 (W)	151.7 ± 8.1	m	157.8 ± 23.4	k	76.0 ± 29.5	m	62.1 ± 17.8	k	84.0 ± 15.1	m	76.4 ± 7.0	k
≥ 25.1 (M); 30.0 (W)	–		175.8 ± 27.1				88.7 ± 38.3		–		71.7 ± 7.3	
Sedentary Lifestyle												
Yes	135.5 ± 33.2	0.60	167.8 ± 23.1	0.73	95.0 ± 18.4	0.52	71.2 ± 21.6	0.30	80.5 ± 7.8	0.37	71.9 ± 8.6	0.32
No	141.6 ± 14.9	m	169.5 ± 33.2	m	87.0 ± 37.8	m	84.1 ± 34.8	m	76.6 ± 11.2	m	74.3 ± 6.4	m
Smoking												
Yes	–	–	161.2 ± 58.8	0.78	–	–	104.0 ± 49.1	0.16	–	–	75.0 ± 4.3	0.50
No	141.4 ± 17.8		170.1 ± 24.3	m	94.9 ± 50.4		75.7 ± 26.3	m	78.7 ± 9.8		73.3 ± 7.5	m

Mann-Whitney test (m); Kruskal-Wallis test (k).

leading cause of death in Brazil.[2] The reversal of this situation requires the adoption of preventive measures, which has been extensively shown to be effective in modifying cardiovascular risk factors.[21,22] In view of this, the identification of groups with risk factors for cardiovascular diseases is essential for the development of effective preventive plans.

In agreement with national and international literature, the data from the present study shows a considerable prevalence of cardiovascular risk factors among young adults. A family history for chronic diseases was reported by many of the university students. Several studies have revealed a greater prevalence of cardiovascular risk factors in relatives of individuals with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, when compared with those without family history of these diseases.[23,24]

An important prevalence of smoking and sedentary lifestyle has been reported in Brazilian young adults,[25,26] and in the present sample as well. Smoking is one of the greatest risk factors for cardiovascular diseases, and even in young people, a relationship between serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking has been reported.[27] A sedentary lifestyle has been shown to be an independent risk factor for cardiovascular diseases.[3,28,29] Currently, computers occupy a great part of the students' time, and this habit has been shown to be negatively associated with physical activity.[30] Additionally, the possible reduction in extracurricular activities after entering university might have contributed to the elevated frequency of a physical inactivity.

Anthropometric variables have extensively been shown to predict cardiovascular risk.[31] A considerable prevalence of overweight and obesity, particularly in women, was observed among university students. Accordingly, some of the women presented abdominal obesity, as measured by WC, and a higher %BF than men did. Our results show a higher prevalence of a BMI > 25 kg/m² than that reported in young adults from Brazil,[25,26,32] and a similar prevalence to studies conducted in developed countries.[33,34]

In the present sample, undesirable levels of serum total cholesterol, LDL-c and triglycerides were observed in both genders. Alterations in the lipid profile have been extensively shown to be important in determining the development of cardiovascular diseases, and the lipid profile has also been shown to be related to the indices of mortality due to cardiovascular diseases.[18,35-37]

Diet is considered one of the most important modifiable variables involved in the determination cardiovascular risk.[37-40] The diet composition of the university students was found to be low in carbohydrates and high in proteins and lipids. Along with inadequate diet composition, all students reported a low dietary fibre intake. This profile is similar to that found in developed societies and features part of the nutritional transition, which has spread to the developing countries.[5,41]

Table IV
Energy and nutrient intake of the university students according to gender

	Men		*Women*		
	Mean ± SD	*%*	*Mean ± SD*	*%*	*P*
Energy (kcal)	2,940 ± 829.5		2,131.2 ± 527.4		< 0.001 m
Carbohydrate (% E)	46.9 ± 13.4		52.1 ± 10.1		0.10 m
< 55.0%		81.8		53.3	0.10 f
55.0-75.0%		18.2		46.7	
Protein (% E)	17.2 ± 3.2		15.9 ± 3.2		0.17 m
10.0-15.0%		36.4		37.8	1.00 f
> 15.0%		63.6		62.2	
Lipid (% E)	36.0 ± 14.3		32.0 ± 9.2		0.15 m
15.0-30.0%		36.4		37.8	1.00
> 30.0%		63.6		62.2	
Cholesterol (mg)	188.8 ± 85.7		197.8 ± 44.6		0.43 m
< 300 mg/d		100		100	
Fibre(g)	14.7 ± 5.3		11.8 ± 5.6		0.25 m
< 25.0 g/d		100		100	

% of Energy (% E); Mann Whitney test (m); Fisher exact test (f).

Despite the frequency of students with undesirable serum lipids and inadequate diet composition, we were unable to observe any association between serum parameters, dietary data and the other cardiovascular risk factors. Intra-individual variability, both in the diet and in serum parameters, have been shown to reduce the possibility of detecting the presence of associations in one population, i.e., associations are clearer in studies aiming to compare different populations.[42] On the other hand, in this study, BMI showed a directly proportional relationship with serum total cholesterol and LDL-c levels. The greater the BMI, the greater the prevalence of higher than desired values for these parameters, which indicates the importance of this simple and inexpensive anthropometric evaluation.

To sum up, an important prevalence of cardiovascular risk factors was observed in the university students included in the present study. Considering that some of the cardiovascular risk factors are modifiable by changes in lifestyle, educational programs aimed at motivating the adoption of healthy lifestyle choices would be helpful, especially in upcoming health care professionals, as it is them who will be taking care of the health of the population in the future.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the postgraduate fellowships from the Foundation of Administrative Development (Fundap, Brazil) and the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq, Brazil).

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html. Accessed November 11, 2009.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores de mortalidade. Brasil: Ministério da Saúde; 2006. Available at http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/c04.def. Accessed November 11, 2009.
3. Dalacorte RR, Reichert CL, Vieira JL. Metabolic syndrome and physical activity in southern Brazilian community-dwelling elders: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009; 9: 25.
4. Nicklas TA, Webber LS, Berenson GS. Studies of consistency of dietary intake during the first four years of life in a prospective analysis: Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Nutr* 1991; 10 (3): 234-241.
5. Monteiro CA, Mondini L, de Souza AL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 (2): 105-13.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in cigarette smoking among high school students - United States, 1991-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 409-12.
7. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. A ratificação da convenção quadro para o controle do tabaco pelo Brasil: mitos e verdades. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
8. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of antropometry. Geneva: World Health Organization; 1995.
9. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
10. Durnin JVGA; Womersley J. Body fat assessed from total body density and it estimation from skin fold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
11. Siri WE (1956). Body composition from fluid and density: analysis of methods. In: Bozek J, Henschel A. Techniques for Measuring Body Composition. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Research Council, 1991.

12. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged, 1991.
13. World Health Organization. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2003.
14. Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board: Dietary Reference intake: for energy, carbohydrate, fiber, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: The National Academies Press, 2002.
15. Friedwald WT, Levy RI, Fredricksom DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
16. Tsimihodimos V, Gazi I, Kostara C, Tselepis AD, Elisaf M. Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles. *Lipids* 2007; 42: 403-9.
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro (Brasil): Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007.
18. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
19. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (Suppl. 1): S9-30.
20. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: World Health Organization; 2008.
21. Newnham JP, Pennell CE, Lye SJ, Rampono J, Challis JR. Early life origins of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36 (2): 227-44.
22. Garaulet M, Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (I): new directions for clinical practice. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 629-39.
23. Dunkley AJ, Taub NA, Davies MJ, Stone MA, Khunti K. Is having a family history of type 2 diabetes or cardiovascular disease a predictive factor for metabolic syndrome? *Prim Care Diabetes* 2009; 3 (1): 49-56.
24. Siewert S, Filipuzzi S, Codazzi L, Gonzalez I, Ojeda MS. Impact of Metabolic Syndrome Risk Factors in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. *Rev Diabet Stud* 2007; 4 (3): 177-184.
25. Fisberg RM, Stella RH, Morimoto JM, Pasquali LS, Philippi ST, Latorre MRDO. Perfil Lipídico de Estudantes de Nutrição e a sua Associação com Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76 (2): 137-42.
26. Bion FM, Chagas MH, Muniz Gde S, de Sousa LG. Nutritional status, anthropometrical measurements, socio-economic status, and physical activity in Brazilian university students. *Nutr Hosp* 2008; 23 (3): 234-41.
27. PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264 (23): 3018-24.
28. Krämer V, Acevedo M, Orellana L, Chamorro G, Corbalán R, Bustamante MJ, Marqués F, Fernández M, Navarrete C. Association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk factors in healthy individuals. *Rev Med Chil* 2009; 137 (6): 737-45.
29. Vanhecke TE, Franklin BA, Miller WM, deJong AT, Coleman CJ, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and sedentary lifestyle in the morbidly obese. *Clin Cardiol* 2009; 32 (3): 121-4.
30. Fotheringham MJ, Wonnacott RL, Owen N. Computer use and physical inactivity in young adults: Public health perils and potentials of new information technologies. *Annals of Behavioral Medicine* 2000; 22 (4): 269-275.
31. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 16-22.
32. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Júnior Rdel R, Cordeiro JA, Souza DR. Lipid profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 (1): 57-62.
33. Roldan CM, Herreros PV, Andres AL, Sanz JMC, Azcona AC. Nutritional status assessment in a group of university students by means of dietary parameters and body composition. *Nutr Hosp* 2005; 20 (3): 197-203.
34. Izaga MA, Pablo AMR, Alday A, Apalauza EP, Beti IS. Calidad de la dieta, sobrepeso y obesidad en estudiantes universitarios. *Nutr Hosp* 2006; 21 (6): 466-73.
35. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
36. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Annals of Epidemiology* 1992; 2: 23-28.
37. McQueen MJ, Hawken S, Wang XY et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224-233.
38. Cervato AM, Derntl AM, Latorre MRDO, Marucci MFN. Educação nutricional para adultos e idosos: uma experiência positiva em Universidade Aberta para a Terceira Idade. *Revista de Nutrição* 2005; 18 (1): 41-52.
39. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (1): 46-63.
40. Djoussé L, Gaziano JM. Dietary cholesterol and coronary artery disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11 (6): 418-22.
41. Byrd-Williams CE, Strother ML, Kelly LA, Huang TT. Dietary fiber and associations with adiposity and fasting insulin among college students with plausible dietary reports. *Nutrition* 2009; 25 (9): 896-904.
42. Dressler WW, Santos JE, Viteri FE, Gallagher Jr PN. Social and dietary predictors of serum lipids: a Brazilian example. *Soc Sci Med* 1991; 32: 1229-35.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):560-565
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Modificación de los hábitos alimentarios del almuerzo en una población escolar

A. Calleja Fernández[1,2], C. Muñoz Weigand[1], M.ª D Ballesteros Pomar[2], A. Vidal Casariego[2], J. J. López Gómez[2], I. Cano Rodríguez[2], M.ª T. García Arias[1] y M.ª C. García Fernández[1]

[1]Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ICTAL). Universidad de León. [2]Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial de León. España.

Resumen

Introducción: **La implantación de hábitos alimentarios saludables en la población infantil en el ámbito escolar y familiar es de gran importancia para la prevención de la obesidad infanto-juvenil.**

Objetivos: **Conocer los hábitos de almuerzo de una población escolar, su prevalencia de sobrepeso y obesidad así como instaurar hábitos dietéticos saludables y educar nutricionalmente a ésta para mejorar las costumbres alimentarias a través de un almuerzo saludable.**

Métodos: **Se realizó un estudio prospectivo de intervención en escolares. Se incluyeron niños de 10-13 años. El estudio se llevó a cabo en 3 fases: preintervención (valoración antropométrica y cuestionario de frecuencia de almuerzo y de alimentos consumidos), intervención (charlas formativas al profesorado y los padres sobre "la importancia de una correcta alimentación en el escolar", enfocadas en la trascendencia de una alimentación sana y equilibrada que incluyese un almuerzo saludable diariamente en el escolar y entrega del almuerzo durante dos semanas a los alumnos que incluía lácteos, fruta y bocadillo tradicional), postintervención (cuestionario de frecuencia de almuerzo y de alimentos consumidos).**

Resultados: **La frecuencia de sobrepeso fue del 10,6% y de obesidad del 2,6%. Tras la intervención se produjo un incremento del 9,2% de individuos que almorzaban y una modificación de los alimentos consumidos.**

Conclusión: **La modificación de los hábitos dietéticos del almuerzo de los escolares es posible con campañas sencillas de intervención nutricional.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:560-565)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4692

Palabras clave: *Niños. Obesidad. Prevención. Hábitos dietéticos.*

CHANGES ON DIETARY HABITS OF THE LATE-BREAKFAST IN A SCHOOL POPULATION

Abstract

Background: **The establishment of healthy eating habits in children at school and in family life is very important for preventing obesity in children.**

Aims: **To know the habits of late-breakfast in a scholar population, the prevalence of overweight and obesity, and establish healthy dietary habits through the late-breakfast.**

Methods: **A prospective interventional study was performed in a school group. Children from 10 to 13 years-old were included. The study had three phases: pre-intervention (anthropometric assessment and questionnaire of late-breakfast frequency), intervention (parents and teachers received information about "the importance of proper nutrition in school" focused on the transcendence of a healthy and balanced diet that includes a suitable late-breakfast every day at school, and the students received the late-breakfast during two weeks that included milk, fruit and a traditional sandwich), and post-intervention (questionnaire of late-breakfast frequency).**

Results: **Frequency of overweight was 10.6% and obesity 2.6%. After the intervention the proportion of children who had late-breakfast increased by 9.2%, and the kind of food which they ate changed.**

Conclusion: **Dietary habits can be modified in a scholar population with an easy nutritional intervention.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:560-565)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4692

Key words: *Children. Obesity. Prevention. Dietary habits.*

Correspondencia: Alicia Calleja Fernández.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Complejo Asistencial de León.
Altos de Nava, s/n.
24007 León. España.
E-mail: calleja.alicia@gmail.com

Recibido: 1-XII-2009.
1.ª Revisión: 12-I-2010.
2.ª Revisión: 19-II-2010.
Aceptado: 27-IV-2010.

Introducción

El Grupo Internacional de Trabajo para la Obesidad (IOTF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han calificado la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas, su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. La OMS, a través de su estrategia global en nutrición y actividad física aprobada en mayo de 2004, reconoce la urgencia para los países miembros de desarrollar planes de acción encaminados a promover hábitos alimentarios saludables y a estimular la práctica habitual de actividad física como principales estrategias preventivas.

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Suele iniciarse en la infancia y la adolescencia y tiene su origen en una interacción genética y ambiental, siendo más importante el componente ambiental o conductual. Los datos preliminares del programa PERSEO (Programa piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio, contra la Obesidad; Ministerio de Educación y Ministerio de Sanidad) han detectado que la prevalencia de obesidad en España es del 19,8% en los niños y el 15% en las niñas. El aporte insuficiente de verduras, pescados, legumbres, huevos, yogur y fruta y el exceso de carnes y productos precocinados preparados en fritura, entre otros desequilibrios en la dieta, hacen necesario incidir en los aspectos que acerquen la forma de comer de los escolares a la dieta mediterránea[1]. Los cambios sociales y culturales han afectado el comportamiento alimentario de los niños y sus familias de diversas formas. En España, los jóvenes están abandonando la dieta mediterránea en favor de productos industriales con un alto contenido en calorías y ácidos grasos saturados, pero con un bajo contenido en componentes nutricionales saludables, lo que contribuye a la obesidad y al aumento de los niveles de colesterol. Además, se ha identificado que la ingesta diaria del desayuno es un factor relevante para un correcto estado nutricional de los niños, observándose en España un número cada vez mayor de escolares que no desayunan[2].

Por lo tanto, las actuaciones dirigidas a prevenir la obesidad infanto-juvenil son de gran importancia y deben ser llevadas a cabo cotidianamente desde el ámbito escolar y familiar. Por ello se planteó la realización de un estudio prospectivo de intervención en población escolar para la mejora de las costumbres alimentarias y la prevención de la obesidad infantil a través de un almuerzo saludable. Los objetivos de este estudio fueron conocer los hábitos de almuerzo de una población escolar, su prevalencia de sobrepeso y obesidad así como instaurar hábitos dietéticos saludables y educar nutricionalmente a ésta.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo de intervención realizado en el año 2008 en el colegio "Sagrado Corazón Jesuitas" de León. La actividad fue realizada en este centro por su especial implicación en actividades relacionadas con la promoción de hábitos de vida saludable. Inicialmente se envío una carta informativa a los padres de todos los alumnos que se iban a incluir en el estudio para poner en su conocimiento la actividad y solicitar autorización para su realización. Se incluyó a todos los niños de 5º y 6º de primaria, con edades comprendidas entre 10 y 13 años. Se seleccionó a este grupo de alumnos por los siguientes motivos: presentaban una edad en la cual son todavía dependientes de las comidas proporcionadas tanto por el colegio (en el comedor escolar) y como por sus padres, tienen la capacidad de entender el porqué y la importancia de la actividad y además se trata de una etapa (segunda década de la vida) donde la prevalencia de sobrepeso u obesidad es un indicador de obesidad en el individuo adulto. Por lo tanto, la actividad de modificación de hábitos alimenticios en este grupo de actuación podía actuar con mayor fuerza que en un grupo de mayor o menor edad.

Se denominó "almuerzo" a la ingesta realizada a la hora del recreo, entre el desayuno y la comida. Se seleccionó está ingesta ya que es la única comida que todos los escolares hacen en el centro, y por tanto la única susceptible de intervención en el ámbito escolar

El estudio se llevó a cabo en las siguientes fases.

Estudio preintervención

Durante dos días consecutivos, se llevó a cabo un estudio transversal para conocer la situación previa a la intervención nutricional. En esta etapa se realizó un cuestionario anónimo donde se recogió la frecuencia de realización del almuerzo y el consumo habitual de determinados alimentos a media mañana en el colegio (fruta, zumos, galletas, snacks, bocadillo, chocolate, cereales de desayuno o frutos secos). Una vez finalizado el cuestionario se llevó a cabo una valoración antropométrica donde se procedió a pesar y tallar a los alumnos seleccionados. Se pesó a los niños vestidos y descalzos en una báscula digital con una precisión de 0,1 kg y se les talló de pie, erectos y descalzos, con los pies unidos por los talones formando un ángulo de 45º y la cabeza situada con el plano de Frankfurt en posición horizontal en un tallímetro con una precisión de 1mm. Existen diversos métodos para valorar la obesidad en la infancia y la adolescencia, pero los más utilizados son estudios que relacionan edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se obtuvo el percentil para el sexo y la edad a partir de las tablas de la Fundación Orbegozo. Se consideró sobrepeso un IMC > p85 y obesidad un IMC > p95, según el criterio del mismo autor[3].

Etapa de intervención

Realizada en los meses de abril y mayo de 2008. Para ello se desarrollaron diferentes actividades con los

profesores, los padres y los alumnos. Se impartieron unas charlas a los padres y al profesorado sobre "la importancia de una correcta alimentación en el escolar", enfocadas en la trascendencia de una alimentación sana y equilibrada que incluyese un almuerzo saludable diariamente en el escolar. En estas se explicó de forma sencilla principios básicos de nutrición (nutrientes, grupos de alimentos), frecuencia de consumo de alimentos en la población escolar y características de un almuerzo saludable. Las charlas contaron con los 6 tutores de los cursos que participaron en el estudio y los padres y madres de 30 alumnos. Para su desarrollo se empleó una presentación de power-point elaborada e impartida por una dietista-nutricionista del estudio. La labor del profesorado y de los padres fue la formación directa de los niños del estudio en la alimentación saludable. A los niños se les entregó información escrita sobre "Pautas de un almuerzo saludable" con las que se pretendía dar unas pautas orientativas para mejorar los hábitos alimentarios en esta ingesta, incidiendo en la importancia del consumo de grupos de alimentos como fruta (preferiblemente piezas enteras a zumos de frutas comerciales), lácteos (a través de yogures, leche y queso) y farináceos (preferiblemente a través de pan blanco/integral o cereales de desayuno al pan de molde, galletas o bollería). Además se realizó el ejemplo de un almuerzo saludable y para ello se les facilitó el almuerzo durante dos semanas. Los alimentos distribuidos en el estudio fueron: lunes, zumo de frutas comercial de 200 ml; martes, lácteo de chocolate (Puleva Max Cacao y cereales 200 ml®); miércoles, una pieza de fruta fresca (Manzana troceada McDonalds®); jueves, lácteo (Puleva Max 200 ml®); viernes, bocadillo (Pan BIMBO®) de jamón cocido (CAMPOFRÍO®). La colaboración de las industrias alimentarias facilitó en gran medida la realización de la actividad. Los alimentos entregados fueron elegidos por su mayor comodidad y seguridad en el transporte, almacenamiento y distribución entre el alumnado siguiendo a la vez los patrones de un almuerzo saludable. Finalizadas estas dos semanas se facilitó a todos los niños un calendario semanal donde se indicó qué alimentos serían beneficiosos en su almuerzo diario para seguir una dieta saludable. Los alimentos recogidos en el calendario fueron: fruta fresca entera, zumo de fruta, yogur, bocadillo tradicional y leche.

Etapa postintervención

Realizada en octubre de 2008. Una vez finalizado todo el proyecto, se evaluó la actividad a través de una encuesta que incluía el cuestionario de la etapa preintervención junto con unas preguntas sobre la aceptación de la actividad, si almorzarían diariamente si el colegio les entregase el alimento y si habían aprendido la importancia de realizar un almuerzo saludable.

El estudio estadístico fue realizado con el programa SPSS 15.0 para Windows. Los datos cuantitativos se expresan a través de la media y la desviación estándar (DS), mientras que los datos cualitativos se expresan como frecuencias relativas y se compararon mediante c_2. Se asumió como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

El trabajo fue realizado en una población de 151 individuos, de los cuales un 53% eran niñas y un 47% niños, con una edad media de 10,79 (DS = 0,67) años, un peso de 41,36 (DS = 7,9) kg, una talla de 1,47 (DS = 0,07) m y un IMC de 19,07 (DS = 2,65) kg/m^2. La frecuencia de peso normal fue del 86,80%, de sobrepeso del 10,6% y de obesidad del 2,6%. En el caso de las niñas presentaron un prevalencia de sobrepeso del 8,8% y de obesidad del 2,5%. Los niños presentaron una prevalencia de sobrepeso del 12,7% y de obesidad del 2,8%. No hubo diferencias estadísticamente significativas según el sexo (p = 0,726). La prevalencia de obesidad fue de 3,8% a los 10 años, 1,3% a los 11 y 4,8% a los 12, y la de sobrepeso fue de 7,5%, 14,3% y 4,8% en esas mismas edades. No hubo diferencias estadísticamente significativas según la edad (p = 0,498).

En la encuesta inicial se observó que un 50,3% de los individuos comían algún alimento a la hora del almuerzo. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos: un 73,68% de los individuos que almorzaban fueron niñas y un 26,32% fueron niños (p < 0,0001). La frecuencia de consumo de alimentos en la hora del almuerzo estratificado por sexos y su significación estadística aparece en la tabla I. No existieron diferencias estadísticamente significativas según la edad (p = 0,159). La relación entre sujetos que almorzaban o no y la presencia de sobrepeso y obesidad presentó una diferencia estadísticamente significativa: el 7,89% de los individuos que almorzaban presentaban sobrepeso u obesidad, mientras que en aquellos que no almorzaban este porcentaje alcanzaba el 18,67% (p = 0,02)

En la evaluación final tras la intervención se observó que un 59,5% de los individuos encuestados comían algún alimento a la hora del almuerzo. Esto supone un incremento del 9,2% (IC 95% -2,7% a 20,9%), sin significación estadística (p = 0,137). Tras la intervención se produjo un incremento en el porcentaje de niños varones que almorzaban: del 28,17% inicial al 45,71% final, que supuso un incremento del 17,54% (IC 95% 0,5% a 34,6%) estadísticamente significativo (p = 0,047). Existió un ligero incremento en el porcentaje de niñas que almorzaban: del 70,00% inicial al 70,89% final, que supuso un aumento del 0,89% (IC 95% -16,3% a 14,6%) estadísticamente no significativo (p = 0,959). A pesar de estos cambios tras la intervención dietética seguía habiendo más niñas que almorzasen que niños (63,64% vs 36,36%, p = 0,0018). La frecuencia de consumo de alimentos en la hora del almuerzo estratificado por sexos y su significación estadística aparece en

Tabla I
Comparación del consumo de alimentos de los escolares que almuerzan por sexo en la etapa preintervención y postintervención

	Inicial				*Final*				*Inicial-final*
	Total	*Niños*	*Niñas*	*p*[1]	*Total*	*Niños*	*Niñas*	*p*[1]	*p*[2]
Fruta	11,50%	4,00%	7,50%	0,202	14,09%	5,09%	9,00%	0,954	0,518
Zumos	5,00%	2,00%	3,00%	0,645	15,45%	3,90%	11,57%	0,137	0,0009
Batidos	2,00%	0,50%	1,50%	0,371	11,82%	3,85%	7,87%	0,685	0,0002
Yogures	11,50%	1,50%	10,00%	< 0,05	5,00%	1,39%	3,24%	0,703	0,0238
Snacks	13,50%	3,00%	10,50%	0,004	4,09%	1,85%	2,24%	0,574	0,0011
Bollería	5,00%	1,00%	4,00%	0,076	13,64%	5,44%	8,20%	0,592	0,0044
Bocadillo tradicional	4,00%	1,50%	2,50%	0,579	12,73%	5,06%	7,67%	0,667	0,0026
Chocolate	19,00%	4,50%	14,50%	0,001	15,00%	7,41%	7,59%	0,094	0,336
Gominolas	15,00%	4,50%	10,50%	0,037	5,45%	1,60%	3,85%	0,552	0,002
Otros [3]	13,50%	2,00%	11,50%	< 0,05	2,73%	0,42%	2,31%	0,325	0,0001

[1]Prueba de significación c_2 de la diferencia entre niños-niñas.
[2]Prueba de significación c_2 de la diferencia entre el consumo inicial y final de toda la muestra.
[3]Cereales (de desayuno o barrita de cereales), frutos secos.

la tabla I. No existieron diferencias estadísticamente significativas según la edad (p = 0,467). El tipo de alimentos consumidos a la hora del almuerzo cambió significativamente tras la intervención (tabla I).

Respecto a la evaluación de la aceptación de la actividad, a un 92,62% de los niños y niñas que participaron en el estudio les gustó la actividad, un 92,84% almorzarían diariamente si se les facilitara el alimento en el colegio y un 88,56% respondieron que habían aprendido la importancia de realizar un almuerzo saludable.

Discusión

La obesidad infantil es un problema altamente prevalente en las sociedades desarrolladas. En los años 1998-2000 fue realizado en España el estudio enKid para conocer la prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como los hábitos de vida de la población española con edades comprendidas entre 2 y 24 años. Este estudio demostró que la prevalencia de obesidad en individuos de 2 a 24 años alcanza el 13,9%, y de sobrepeso el 12,4%. Además, existe una mayor proporción de niños varones obesos (15,6%) que de niñas (12,0%)[4]. La prevalencia de obesidad en el País Vasco en escolares menores de 13 años fue del 3,94% y de sobrepeso del 17,85%[5]. Un estudio realizado en niños de 6 a 13 años en la ciudad autónoma de Ceuta obtuvo una prevalencia de obesidad del 8,75%[6]. Estos datos parecen indicar que la prevalencia de sobrepeso-obesidad en la población escolar difiere de unas regiones a otras, lo que puede estar influido por factores culturales, económicos y sociales. Según los resultados obtenidos en nuestro estudio la prevalencia de obesidad y sobrepeso podría ser inferior a la media española y no existieron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas. Según el estudio enKid, el riesgo de desarrollar obesidad infantil está relacionado con el nivel socioeconómico y educacional en las familias, así como la práctica de ejercicio físico y la realización de un desayuno equilibrado[7]. Los resultados obtenidos en el estudio planteado pueden estar relacionados con estos factores de riesgo, ya que la población estudiada corresponde a un centro educativo concertado de un medio urbano.

A día de hoy las intervenciones que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la obesidad son, en la población infantil, las campañas de educación nutricional y en los adultos la cirugía bariátrica[8]. Se ha observado que el colectivo escolar español no sigue las pautas de la dieta mediterránea, por lo que tendría que darse prioridad a las campañas de instauración de hábitos dietéticos saludables[9]. A través de la intervención nutricional para mejorar los hábitos alimentarios del escolar se ha observado en el estudio enKid que los niños que recibían educación nutricional mejoraban las características de la dieta, alcanzando las características de consumo de grupos de alimentos del patrón de la dieta mediterránea[10]. Un estudio realizado en población de 18 meses en Alemania, cuyo objetivo era modificar los hábitos dietéticos para prevenir la obesidad infantil, logró a través de la educación nutricional disminuir el consumo de refrescos azucarados y aumentar el de frutas y vegetales incluso en poblaciones donde el nivel educativo y socioeconómico de las familias era bajo[11]. Resultados similares se obtienen en un estudio de intervención realizado en escolares de Gran Canaria donde se logró disminuir el consumo de embutidos, leche entera y dulces y aumentar el de frutas[12].

Los datos obtenidos demuestran que la intervención sobre el almuerzo aumentó el número de individuos que almuerzan, a expensas de un incremento de niños varones que realizan esta ingesta, el grupo que previamente almorzaba con menor frecuencia. Además se ha produ-

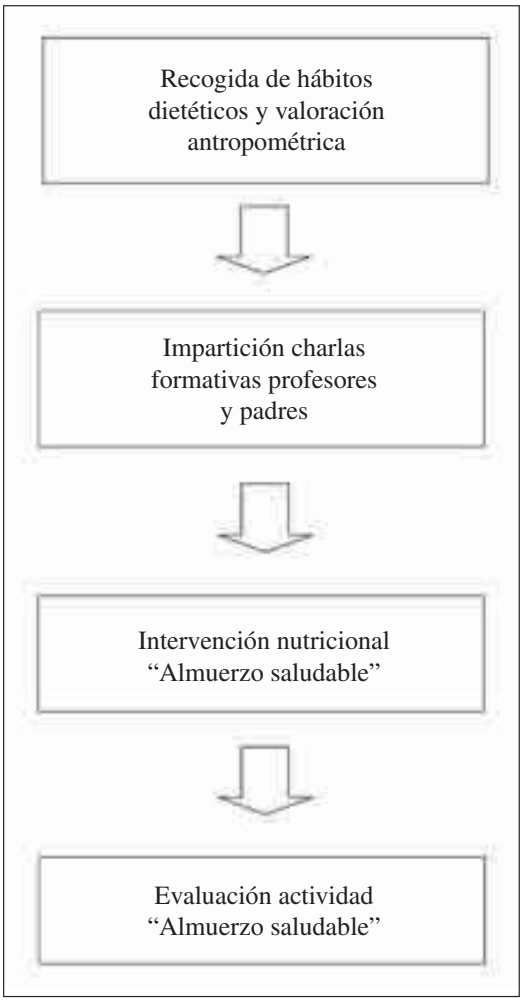


Fig. 1.—Actividad "Almuerzo saludable".

cido una modificación en los hábitos de almuerzo en los estudiantes. Ha aumentado significativamente el consumo de zumos, batidos, bollería y bocadillos tradicionales, y ha disminuido el consumo de yogur, snacks, gominolas, cereales y galletas. Estos resultados pueden relacionarse con la intervención realizada en el centro, ya que ha aumentado el consumo de los cinco alimentos dados en ese periodo y disminuido el de alimentos no proporcionados. La excepción de estos resultados es la bollería, que no se entregó en el periodo de intervención ni se recomendó en el calendario de almuerzo saludable. Conviene destacar que tampoco es beneficiosa la disminución del consumo de yogures y cereales ya que son alimentos recomendados en las pautas de un almuerzo saludable.

La educación nutricional también puede resultar efectiva en población de educación secundaria[13]. Según diferentes estudios realizados en este colectivo, las preferencias alimentarias de los niños en edad escolar indican que a un 5,7% de los escolares no les gusta la fruta y a un 47% las verduras y hortalizas[14] y que dedican poco tiempo a realizar las ingestas principales (desayuno, comida y cena)[15]. Además, el estudio enKid indica que el consumo de bollería, dulces, snacks y refrescos azucarados era mayor entre los niños con padres de bajo nivel educativo, y menor el consumo de frutas, vegetales y pescado[16]. Según un estudio realizado en escolares en la misma franja de edad que nuestro trabajo (11 a 13 años) observa que mayoritariamente los padres deciden los alimentos que compran en casa, pero los hijos tienen un papel importante en la decisión de los alimentos que consumen principalmente en el desayuno y en la merienda así como en las actividades que realizan mientras comen[17].

Es importante destacar que la realización de este tipo de actividades implica predisposición y conciencia de la importancia de los hábitos nutricionales de la población escolar y el problema que supone la obesidad infantil en nuestra sociedad. Esta intervención ha sido realizada sin ningún tipo de financiación económica salvo la aportación gratuita de alimentos por parte de las industrias alimentarias.

Las limitaciones con las que ha contado el estudio han sido el tiempo limitado de intervención (dos semanas) que posiblemente no haya sido suficiente para mejorar los hábitos alimenticios del almuerzo de los escolares (el consumo de bollería). A su vez tampoco se han recogido factores que influyen en los hábitos nutricionales y en la prevalencia de obesidad infantil, como son el nivel socio-económico y educativo de las familias[18]. Por último, no se evaluó si hubo cambios en el peso en la etapa postintervención por considerar que el periodo transcurrido entre la intervención y la reevaluación era demasiado breve como para producir efectos relevantes.

La modificación de los hábitos nutricionales del almuerzo diario de la población escolar es posible con campañas de intervención dietética y educación nutricional. Frecuentemente los escolares, especialmente los varones, no almuerzan. Con campañas sencillas de intervención nutricional aumenta el número de niños que adquieren este hábito y además se logra modificar los alimentos ingeridos en esta toma.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación con la beca FPU otorgada a Dña. Alicia Calleja Fernández con expediente AP2007-02026.

Colegio "Sagrado Corazón Jesuitas" de León.

Puleva®, Campofrío®, Bimbo® y McDonald's®.

Referencias

1. Aranceta Bartrina J, Serra-Majem LL. Epidemiología y monitorización. En: B. Moreno Esteban y A. Charro Salgado. Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad. Estrategia NAOS 1ª edición Madrid: Ed. Médica Panamericana, S.A; 2007. p. 5-42.

2. http://www.aesan.msps.es/AESAN/web/notas_prensa/ninos_comen_grasas.shtml Visitado el 27 de noviembre de 2009.
3. Fernández San Juan PM. Dietary habits and nutritional status of school aged children in Spain. *Nutr Hosp* 2006; 21: 374-378.
4. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Madrid: Garsi; 1988.
5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina 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): 725-32.
6. Aranceta Bartrina J, Serra-Majem L, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A.Nutrition risk in the child and adolescent population of the Basque country: the enKid Study. *Br J Nutr* 2006; 96 (Suppl. 1): S58-66.
7. Briz Hidalgo FJ, Cos Blanco AI, Amate Garrido AM. Prevalence of obesity among children in Ceuta. PONCE study 2005. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 471-7.
8. Serra-Majem L, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, García-Closas R, Peña-Quintana L, Aranceta J. Determinants of nutrient intake among children and adolescents: results from the enKid Study. *Ann Nutr Metab* 2002; 46 (Suppl. 1): 31-8.
9. Martijn B. Ksysm. Ph-D. Weight-Loss Diets for the Prevention and treatment of obesity. *N Engl J Med* 2009; 360: 923-25.
10. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004; 7 (7): 931-5.
11. Serra-Majem L, García-Closas R, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study. *Public Health Nutr* 2001; 4 (6A): 1433-8.
12. Bayer O, von Kries R, Strauss A, Mitschek C, Toschke AM, Hose A, Koletzko BV. Short- and mid-term effects of a setting based prevention program to reduce obesity risk factors in childres: A cluster-randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2009: 28: 122-128.
13. Ruiz Santana S, Ruiz Hernández F, Hernández Socorro CR, Álvarez Falcon A, Saavedra Santana P. Evaluación de dos intervenciones nutricionales y de hábitos de higiene y salud en una cohorte de alumnos de enseñanza primaria. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5): 596-606.
14. Martínez MªI, Hernández MD, Ojeda M, Mena R, Alegre A, Alfonso JL. Desarrollo de un programa de educación nutricional y valoración del cambio de hábitos alimentarios saludables en una población de estudiantes de Enseñanza Secundaria Obligatoria. *Nutr Hosp* 2009; 24: 504-510.
15. Pérez-Rodrigo C, Ribas L, Serra-Majem L, Aranceta J. Food preferences of Spanish children and young people: the enKid study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl. 1): S45-8.
16. Velasco J, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Caballero MªL, Hernández-Elizondo J, Olea-Serrano F. Valoración de la dieta de escolares granadinos e influencia de factores sociales. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 193-199.
17. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Ribas L, Serra-Majem L. Sociodemographic and lifestyle determinants of food patterns in Spanish children and adolescents: the enKid study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl. 1): S40-4.
18. Castells Cuixart M, Capdevila Prim C, Girbau Solà T, Rodríguez Caba C. Estudio del comportamiento alimentario en escolares de 11 a 13 años de Barcelona. *Nutr Hosp* 2006; 21: 517-32.
19. Vela A et al. Plan de intervención en la prevención de obesidad infantil "Erosotasuna Zainduz. *Rev Esp Obes* 2009; 2: 91-96.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):566-571
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Utilización de micronutrientes en nutrición parenteral en los hospitales españoles

A. Fernández-Ferreiro[1], E. Izquierdo-García[1], P. Gomis Muñoz[1], J. M. Moreno Villares[2], M.ª A. Valero Zanuy[2], y M. León-Sanz[2]

[1]*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.* [2]*Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

Resumen

Hace años se recomendó no añadir conjuntamente vitaminas y oligoelementos a las nutriciones parenterales (NP) y administrarlas inmediatamente después de la adición de los micronutrientes para evitar su degradación. Actualmente se ha visto que con bolsas multicapa, mezclas ternarias y fotoprotección la degradación de vitaminas es mínima. El aporte diario de micronutrientes es necesario al menos en pacientes críticos, malnutridos o con NP a largo plazo.

Con el objetivo de conocer las pautas de utilización de los micronutrienes en NP en los hospitales españoles y la forma de preparación de las bolsas de NP, en relación a los factores condicionantes de su estabilidad, se realizó una encuesta telefónica a los farmacéuticos responsables del área de NP de los diferentes hospitales. Los datos obtenidos se compararon con otras encuestas realizadas en 2001 y 2003.

Respondieron la encuesta 97 hospitales de los 110 hospitales a los que se llamó (tasa de respuesta 88%), cuyo número de camas estaba comprendido entre 104 y 1728.

En comparación con los datos de años anteriores se observa una mayor adecuación a las recomendaciones vigentes, aunque todavía casi un 30% de los hospitales aportan los micronutrientes en días alternos con independencia de la situación clínica del paciente. La mayoría de los hospitales utilizan bolsas multicapa y/o fotoprotección y mezclas ternarias.

A la vista de los resultados, en los que se pone en evidencia la disparidad de criterios en la administración de vitaminas y oligoelementos en las soluciones de NP parece necesario elaborar documentos de consenso que se adecuen a la realidad de las distintas prácticas además de favorecer la realización de estudios clínicos minuciosamente diseñados para establecer los requerimientos en situaciones clínicas especiales.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:566-571)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4709

Palabras clave: *Micronutrientes. Nutrición parenteral. Vitaminas. Oligoelementos.*

Correspondencia: Álvaro Fernández Ferreiro.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Av. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid.
E-mail: afernandezfe.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 6-III-2010.
Aceptado: 17-IV-2010.

MICRONUTRIENT SUPPLEMENTATION IN PARENTERAL NUTRITION IN SPANISH HOSPITALS

Abstract

Several years ago, it was recommended not to add vitamins or oligoelements to parenteral nutrition (PN) solutions and to administer them immediately after the addition of the micronutrients to avoid their decay. Nowadays, it has been observed that with multilayer bags, ternary mixtures and sunlight protection vitamins degradation is minimal. Daily intake of micronutrients is necessary in the critically ill, malnourished or long-term PN patients.

Aiming at knowing the schedules of use of micronutrients in PN in Spanish hospitals and the way PN bags are prepared regarding the factors conditioning their stability, we undertook a telephone survey to the pharmacists in charge of PN at the different hospitals. We compared the data obtained with those from other surveys performed in 2001 and 2003.

Pharmacists from 97 hospitals answered the questionnaire (answer rate 88%). The hospital sizes ranged 104-1728 beds.

As compared to the data form preceding years, we observed a better adequacy to the current recommendations, although there are still 30% of the hospitals that administer micronutrients on an every other day basis independent of the clinical situation of the patients. In most of the hospitals, multilayer bags are used and/or sunlight protection and ternary mixtures.

According to these results showing the different criteria for administering vitamins and oligoelements in PN solutions, it seems necessary to elaborate consensus documents that adapt to the reality of the diverse practices besides promoting the performance of well-designed clinical studies establishing the requirements under special clinical situations.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:566-571)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4709

Key words: *Micronutrients. Parenteral nutrition. Vitamins. Oligoelements.*

Abreviaturas

NP: Nutrición parenteral.
NPD: Nutricón parenteral domiciliaria.
Zn: Zinc.
Mn: Manganeso.
Se: Selenio.
IR: Insuficiencia renal.

Introducción

Existen diferentes documentos de consenso y guías clínicas sobre nutrición parenteral (NP), elaboradas tanto en nuestro país[1] como en el extranjero[2,3,4]. Surgen con el objetivo de estandarizar las indicaciones, los requerimientos de macro y micronutrientes, así como otros aspectos relacionados con la prescripción y elaboración de la NP.

La falta de presentaciones intravenosas individuales de los distintos oligoelementos y vitaminas en nuestro país dificulta la adecuación de los aportes de micronutrientes a las necesidades de cada enfermo, especialmente en el caso de insuficiencia renal o hepática y en el paciente crítico. En la práctica clínica se utilizan diferentes soluciones polivitamínicas y multielectrolíticas con concentraciones fijas de cada micronutriente. Sin embargo, aunque todas se pueden usar como aporte diario rutinario, su composición es diferente. Además, no todos los hospitales disponen del mismo material de partida para la elaboración de las nutriciones (como nutrientes, bolsas, sobrebolsas de fotoprotección o sistemas de administración), lo que puede afectar a la estabilidad de los micronutrientes.

Todo lo anterior favorece que en nuestros hospitales se dé una mezcla heterogénea de prácticas que no siempre se adecuan a las recomendaciones.

Este estudio se realizó con el propósito de conocer las pautas de utilización de los micronutrientes en NP y las diferentes metodologías de elaboración en los servicios de farmacia de los hospitales españoles, en relación con los factores condicionantes de la estabilidad de los mismos.

Material y métodos

Se diseñó una encuesta para recoger información relativa a la metodología de elaboración de la NP, centrada en la utilización de micronutrientes y en diferentes factores condicionantes de la estabilidad de los mismos. Se preguntó sobre el tipo de vitaminas, oligoelementos y las pautas de utilización en diversas situaciones clínicas y diferentes tipos de pacientes. También se interrogó sobre otros aspectos técnicos (utilización de bolsas multicapa, fotoprotección, filtros…).

De la página web del Ministerio de Sanidad y Consumo se obtuvo un listado de hospitales españoles. Se contactó con todos los hospitales del territorio nacional con un número de camas superior a 355 y a tres más de menor tamaño que tambiés preparaban NP. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los farmacéuticos responsables del área de NP de los distintos hospitales, o a la persona encargada en su ausencia.

Los datos obtenidos se compararon con otras dos encuestas, una realizada en el 2003[5] y otra sobre NP pediátrica realizada en 2001[6].

Resultados

Respondieron a la encuesta 97 hospitales de los 110 hospitales a los que llamamos (tasa de respuesta 88%), cuyo número de camas estaba comprendido entre 104 y 1.728.

1) *Uso de micronutrientes:* La mayoría de hospitales que preparan NP pediátricas aportan oligoelementos y vitaminas diariamente. Pero sólo algo más de la mitad de los hospitales realiza este aporte a diario en las NP de adultos.

Los resultados referentes a las pautas de vitaminas/oligoelementos utilizadas se recogen en las tablas I y II.

Tan solo el 10,5% de los hospitales utilizan el preparado de oligoelementos comercializado con menor concentración de manganeso para pacientes domiciliarios.

El 51% de los hospitales añade Zinc (Zn) extra de manera rutinaria a las NP de niños prematuros.

Tabla I
Multioligoelementos: frecuencia de los aportes

Oligoelementos	*Adultos (n = 94)*	*Adultos domiciliaria (n = 38)*	*Niños (n = 78)*	*Niños domiciliaria (n = 20)*
Aporte diario	59,50%	66%	61,50%	80%
Aporte días alternos	30%	21%	28%	15%

Tabla II
Multivitamínicos: frecuencia de los aportes

Vitaminas	*Adultos (n = 95)*	*Adultos domiciliaria (n = 46)*	*Niños (n = 80)*	*Niños domiciliaria (n = 20)*
Aporte diario	63%	78%	65%	90%
Aporte días alternos	28,50%	17,50%	24%	5%

La dosificación tanto de vitaminas como de oligoelementos se hace mayoritariamente (> 90%) por viales enteros para pacientes adultos y por peso en pacientes pediátricos.

2) *Frecuencia de suplementación:* El 28% de los hospitales alterna el aporte de vitaminas y oligoelementos en las NP destinadas a pacientes adultos hospitalizados. En comparación con el año 2003 el número de hospitales que incluyen vitaminas y oligoelementos diariamente ha aumentado un 30% (pasando del 42% al 72%).

En pacientes adultos con nutrición parenteral domiciliaria (NPD), tan sólo el 18.5% de los hospitales alternan los aportes. Cuando las NP están destinadas a pacientes pediátricos hospitalizados, el porcentaje de hospitales que alterna los aportes es ligeramente inferior. Y tan sólo uno de los hospitales que prepara NPD pediátrica alterna el aporte de vitaminas y oligoelementos.

3) *Uso en insuficiencia renal y hepática:* Tan sólo el 32% de los hospitales encuestados tiene protocolizados cambios en la pauta de vitaminas/oligoelementos para pacientes adultos con insuficiencia renal y el 25% para niños. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática, los porcentajes son ligeramente inferiores (29% en adultos y 22% en niños).

4) *Material accesorio:* La mayoría de los hospitales utilizan bolsas multicapa. Un 79% las utiliza para pacientes adultos (5% más que en 2003) y un 82% para pediátricos (31% más que en 2001). Un 71,5% utiliza sobrebolsa de fotoprotección (frente al 76% en adultos en 2003 y el 83,7% en pediatría en 2001). Sólo dos hospitales no utilizan ni bolsas multicapa, ni bolsas de fotoprotección en adultos y tan sólo uno en niños. Alrededor de un 20% de los hospitales que utilizan bolsas multicapa ponen también los oligoelementos y vitaminas alternos. Además, el 57% de los hospitales que elaboran NP para neonatos utilizan sistemas de administración fotoprotegidos.

5) *Mezclas ternarias:* En cuanto a la preparación de nutriciones "todo en uno", hasta el 94% de los hospitales lo hacen para los pacientes adultos mientras que sólo dos terceras partes (66%) las preparan para pediatría. Si comparamos con los datos de años anteriores, el uso de mezclas ternarias se ha incrementado (36% en adultos desde el 2003 y 16% en pediatría desde el 2001).

Discusión

En los hospitales españoles no existe disponibilidad de presentaciones intravenosas individuales para la mayoría de vitaminas y oligoelementos. Además se dispone, en general, de escasos métodos analíticos para determinar deficiencias o excesos de cada uno de ellos.

La práctica común es el empleo de mezclas de vitaminas y de soluciones de oligoelementos que contienen cantidades fijas de cada micronutriente (tablas III y IV).

Existen pocas recomendaciones específicas sobre los requerimientos de micronutrientes por vía intravenosa. Las distintas presentaciones disponibles comercialmente difieren de forma importante en su composición. En la mayoría de pacientes hospitalizados en los que la duración de la NP va a ser corta (inferior a 14 días) la elección de un tipo u otro de solución no parece prioritario. Distinto es el caso para los recién nacidos, o para los pacientes con NP prolongada, en especial los de NPD.

La literatura médica señala de forma específica al manganeso (Mn), ya que se ha descrito su acumulación en ganglios basales en pacientes con NP de larga duración[7,8]. Esa acumulación puede ser causa de neurotoxicidad, probablemente en relación con el estrés oxidativo. Aunque las recomendaciones establecen unos aportes intravenosos de 60-100 mcg/día en adultos[9] y 1 mcg/kg/d en niños[4], el contenido de las soluciones disponibles es considerablemente superior. Al riesgo de

Tabla III
Composición en mcg de las diferentes soluciones de oligoelementos comercializadas en España

	Peditrace (pediatría)	*Braun pediátrico*	*Braun*	*Grifols*	*Addamel Fresenius*	*Decan (Baxter)*	*Oligoplus (Braun)*	*Oligos Zinc*
Contenido vial	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	40 mL	10 mL	10 mL
Selenio	20			60	31,58	70	24	
Molibdeno					19,19	25	10	
Hierro					1.117	1.000	2.000	
Zinc	2.500	1.000	3.000	3.000	6.593	10.000	3.300	10.000
Manganeso	10	25	200	300	274.7	200	550	
Cobre	200	100	500	1000	1.271	480	760	
Cromo		1	10	11.8	10,4	15	10	
Fluor	570				950	1.450	570	
Cobalto						1,47		
Yodo	10			120	126,9	1,52	127	

Tabla IV
Composición de las diferentes soluciones de vitaminas comercializadas en España

	Soluvit	*Vitalipid adultos*	*Vitalipid infant*	*Infuvite pediatric*	*Cemevit*
Volumen (ml)	10	10	10	4 + 1	5
Tiamina (mg)	2,5			1,2	3,5
Riboflavina (mg)	3,6			1,4	4,1
Nicotinamida (mg)	40			17	46
Ac.Pantoténico (mg)	15			5	17,3
Piridoxina (mg)	4			1	4,5
Cianocobalamina (mcg)	5			1	6
Biotina (mcg)	60			20	69
Ácido fólico (mcg)	400			140	414
Ácido ascórbico (mg)	100			80	125
Retinol (U.I.)		3.300	2.300	2.300	3.500
Ergocalciferol (U.I.)		200	400	400	220
Tocoferol (mg)		9,1	6,4	7	10,2
Fitomenadiona (mg)		0,15	0,2	0,2	0

acúmulo contribuyen además su eliminación por la vía biliar (afectada en caso de colestasis) y la contaminación con Mn de otras soluciones empleadas en la elaboración de NP[10]. Basándose en este último hecho algunos autores cuestionan la necesidad de adicionarlo a las soluciones de oligoelementos para NP[11,12]. Es interesante constatar que sólo el 10,5% de los hospitales que respondieron a nuestra encuesta emplean en NPD el preparado comercial con menor contenido en Mn.

Situación contraria ocurre con el selenio (Se), cofactor en numerosas reacciones enzimáticas. Las recomendaciones actuales establecen una necesidades de 20 a 100 mcg/día en adultos[9,13] y de 1 a 3 mcg/kg/día en niños[2,4], aunque algunos autores sugieren que deberían ser superiores en el paciente crítico[14,15]. Aunque las soluciones de oligoelementos aportan cantidades dentro de estos rangos, si la administración no se realiza todos los días el aporte puede ser insuficiente.

En relación con el Zn, especial consideración merecen los recién nacidos pretérmino. Este elemento es necesario para asegurar un desarrollo y crecimiento adecuados. La mitad de los hospitales encuestados añaden Zn (además del contenido en la solución de oligoelementos) de manera rutinaria a las NP destinadas a prematuros.

Algo parecido ocurre con las soluciones de vitaminas, con concentraciones fijas de cada vitamina, aunque se dispone también de soluciones separadas de vitaminas hidro y liposolubles. Mientras que la toxicidad debida a la acumulación de vitaminas hidrosolubles es muy infrecuente, debido a su fácil eliminación, no ocurre lo mismo con las liposolubles.

Durante muchos años fue práctica habitual alternar la administración de vitaminas y oligoelementos. La justificación se basaba en la interacción de unos nutrientes con otros, como es el caso de la degradación de la vitamina C catalizada por el cobre en presencia de oxígeno[16]. Mientras que en la encuesta de 2003 alrededor del 60% de los hospitales alternaba la administración de vitaminas y oligoelementos, la cifra ha disminuido considerablemente en 2009 (28%) y aún menos en el paciente pediátrico y en NPD.

El uso de bolsas multicapa evita el paso de oxígeno y, por tanto, la oxidación de vitaminas como la vitamina C[17]. Aunque en la encuesta se muestra que mayoritariamente se emplean bolsas multicapa, en un 20% de los hospitales que las usan se sigue alternando la administración de ambos micronutrientes. Podría justificarse que no se administren diariamente cuando se trate de NP de corta duración y con limitación de recursos[18]. Sin embargo, esta práctica no es aconsejable para NPD[19,20].

Algunas vitaminas se degradan en presencia de la luz como es el caso de la vitamina A, la E, el ácido fólico, la riboflavina y la tiamina. Las bolsas multicapa proporcionan cierta fotoprotección. Un 71,5% de los hospitales encuestados utilizaban sobrebolsas de fotoprotección, porcentaje similar al obtenido en 2003. Sólo en dos hospitales no se utilizaban ni bolsas multicapa ni sobrebolsas de fototprotección cuando se elaboran NP para adultos y en uno solo para niños.

Además de la protección de las bolsas, muchos hospitales incorporan sistemas de fotoprotección en los sistemas de administración en las unidades de neonatología.

La fotoprotección no sólo disminuye la degradación de vitaminas[21] sino que también evita la producción de peróxidos[22,23]. Khashu et al. han encontrado niveles mas altos de glucosa y triglicéridos en sangre en aquellos neonatos que habían recibido NP expuestas a la luz[24].

En relación con el empleo de preparaciones ternarias (todo-en-uno), ha aumentado su uso en un 36% en adultos y un 16% en niños respecto a años anteriores[5,6]. Esta práctica disminuye la degradación de ciertas vitaminas como la vitamina A[17].

No existen muchos estudios en cuanto a la necesidad de ajustar el aporte de vitaminas y oligoelementos en pacientes con insuficiencia renal (IR) o con colestasis, y esto se refleja en el bajo porcentaje de hospitales que realizan ajustes de la NP en este tipo de pacientes.

En la IR aguda se observan niveles plasmáticos elevados de retinol por lo que su administración debe realizarse con cuidado[3]. Por el contrario, la necesidad de otras vitaminas como la D[25] o la C puede estar aumentada. En situaciones de hemodiálisis se producen pérdidas de vitamina C, tiamina, folato, magnesio, calcio y selenio en cada sesión, por lo que deberán aumentarse los aportes[3].

Otros autores señalan también bajos niveles de piridoxina (vit.B6) y ácido fólico en los pacientes con IR y déficits de vitaminas K y E, Se y Zn en pacientes en hemodiálisis[9]. El exceso o acumulación de oligoelementos en estos pacientes no es probable, ya que su eliminación se produce también a través del tracto gastrointestinal[26].

De los hospitales que respondieron a nuestra encuesta solo un pequeño porcentaje tenían protocolizadas modificaciones en pacientes con IR, un 32% y un 25% para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente. Llama la atención que en la inmensa mayoría de los casos se reduce el aporte de vitaminas tanto liposolubles como hidrosolubles, cuando existen en el mercado separadamente. Lo mismo ocurre con los oligoelementos, administrando solamente la mitad de los viales o administrándolos a días alternos.

En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o colestasis existe una situación de déficit vitamínico que afecta tanto a las vitaminas hidrosolubles como a las liposolubles[9,25,27]. En las guías de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) se recomienda el aporte diario estándar de vitaminas en este tipo de pacientes[28]. Los déficits de oligoelementos como el Zn y Se son también habituales, pero ocurre lo contrario con otros como el Mn o el Cu, ya que ambos se eliminan por vía hepática[27], por lo que puede existir riesgo de acumulación[13,29,30].

Al igual que sucedía con la insuficiencia renal, los hospitales españoles que tienen protocolizados cambios en el aporte de vitaminas y oligoelementos en pacientes con insuficiencia hepática (22% de los hospitales en niños, 29% en adultos) generalmente los disminuyen o eliminan por completo. Esto es recomendable en el caso de los elementos traza para evitar la acumulación de Cu y Mn, pero algunos hospitales también eliminan por completo el aporte de vitaminas a pesar de la evidencia en contra.

Nuestra revisión acerca de la práctica clínica en la prescripción y elaboración de NP pone de manifiesto la necesidad de disponer de soluciones de cada una de las vitaminas y oligoelementos por separado. Especialmente para la elaboración de la NP en situación de IR o en colestasis.

A la vista de los resultados de las encuestas, en las que se pone en evidencia la disparidad de criterios en la administración de vitaminas y oligoelementos en las soluciones de NP, parece necesario elaborar documentos de consenso que se adecuen a la realidad de las distintas prácticas además de favorecer la realización de estudios clínicos minuciosamente diseñados para establecer los requerimientos en situaciones clínicas especiales.

Referencias

1. Gomis P, Gómez L, Martínez C, Moreno JM, Pedrón C, Pérez-portabella C. Consensus on paediatric parenteral nutrition: A document approved by the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), the Spanish Society of paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and by the Spanish Society of Hospital pharmacy (SEFH). *Nutr Hosp* 2007; 22 (6): 710-719.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (Suppl. 2): S1-87.
3. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 401-414.
4. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48 (5): 1324-1342.
5. Esteban MJ, Vicario MJ, Lucena A, Moyano N, Gomis P, De Juana P. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp* 2006; 30: 6-11.
6. Gomis P, Fernandez-Shaw C, Moreno J. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. *Farm Hosp* 2002; 26 (3): 163-170.
7. Nagatomo S, Umehara F, Hanada K, Nobuhara Y, Takenaga S, Arimura K et al. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci* 1999; 162 (1): 102-105.
8. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347: 1218-1221.
9. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 548-562.
10. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yatscoff RW, Gramlich LM. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 1. Contribution of component solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23 (4): 222-227.
11. Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (3): 289-296.
12. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137 (5 Suppl.): S29-35.
13. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28 (6): S39-70.
14. Manzanares W, Hardy G. Selenium supplementation in critically ill patients: pharmacological issues and current evidence. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 429-436.
15. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31 (3): 327-337.

16. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (2): 125-130.
17. Such A, Sánchez C, Gomis P, Herreros de tejada A. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24 (1): 1-9.
18. Firdose R, Chalekson J, Leonard J, Smith M, Elamin EM. Is daily mvi required in patients receiving parenteral nutrition? *Int J Clin Pract* 2002; 56 (10): 728-731.
19. Mikalunas V, Fitzgerald K, Rubin H, McCarthy R, Craig RM. Abnormal vitamin levels in patients receiving home total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33 (5): 393-396.
20. Garcia de Lorenzo A, Alvarez J, Bermejo T, Gomis P, Pineiro G. Micronutrients in parenteral nutrition. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 152-155.
21. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr* 2000; 19 (5): 339-342.
22. Laborie S, Lavoie JC, Chessex P. Increased urinary peroxides in newborn infants receiving parenteral nutrition exposed to light. *J Pediatr* 2000; 136 (5): 628-632.
23. Baird LL. Protecting TPN and lipid infusions from light: reducing hydroperoxides in NICU patients. *Neonatal Netw* 2001; 20 (2): 17-22.
24. Khashu M, Harrison A, Lalari V, Lavoie JC, Chessex P. Impact of shielding parenteral nutrition from light on routine monitoring of blood glucose and triglyceride levels in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94 (2): F111-5.
25. Jimenez Jimenez FJ, Lopez Martinez JA, Sanchez-Izquierdo Riera J. Artificial nutrition in acute renal failure. *Nutr Hosp* 2005; 20 (Suppl. 2): 18-21.
26. Wolk R, Moore E, Foulks C. Renal Disease. In: Gottschlich MM, editor. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A case-based approach - The adult patient: USA Aspen Publishers, Inc.; 2007, pp. 575-596.
27. Delich PC, Siepler JK, Parker P. Liver disease. In: Gottschlich MM, editor. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A case-based approach - The adult patient.: USA Aspen Publishers, Inc.; 2007, pp. 540-554.
28 Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 436-444.
29. Fitzgerald K, Mikalunas V, Rubin H, McCarthey R, Vanagunas A, Craig RM. Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23 (6): 333-336.
30. Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 137 (Suppl. 5): S13-7.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):572-578
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Percentile values for aerobic performance running/walking field tests in children aged 6 to 17 years; influence of weight status

J. Castro-Piñero[1,2], F. B. Ortega[2,3], X. D. Keating[4], J. L. González-Montesinos[1], M. Sjöstrom[2] and J. R. Ruiz[2,5]

[1]Department of Physical Education. School of Education. University of Cadiz, Puerto Real 11519, Spain. [2]Unit for Preventive Nutrition. Department of Biosciences and Nutrition at NOVUM. Karolinska Institutet. Huddinge SE-141 57. Sweden. [3]Department of Physiology. School of Medicine. Granada 18012. Spain. [4]Department of Curriculum and Instruction. University of Texas at Austin. Austin. TX 787312. United States. [5]Department of Physical Education and Sport. School of Physical Activity and Sport Sciences. University of Granada. Granada. Spain.

Abstract

The aim of this study was to provide percentiles values for four different aerobic performance tests in 2752 (1,261 girls) Spanish children aged 6 to 17.9 years. Aerobic performance was assessed by the shuttle run test (20mSRT), 1-mile, 1/2-mile and 1/4-mile run/walk tests. Height and weight were measured, and body mass index was calculated. Boys had significantly better score than girls in the studied tests in all age groups, except in 1/4-mile test in 6-7 year old children. Underweight children had similar performance than their normalweight counterparts, and underweight boys had better performance than their obese counterparts. Overweight and obese children had lower performance than their normalweight counterparts. Having percentile values of the most used field tests to measure aerobic performance in youth may help to identify children and adolescents at risk for the major chronic diseases, as well as to evaluate the effects of alternative interventions.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:572-578)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4597

Key words: *Fitness. 20m shuttle run test. 1-mile. ½-mile. ¼-mile. Children.*

VALORES DE PERCENTILES DE LOS TESTS DE CAMPO DE CAPACIDAD AERÓBICA EN NIÑOS DE 6 A 17 AÑOS; INFLUENCIA DEL PESO CORPORAL

Resumen

El propósito de este estudio fue proporcionar los valores de percentiles para cuatro pruebas de rendimiento aeróbico en 2752 (1261 chicas) niños españoles con edades de 6 a 17,9 años. El rendimiento aeróbico se evalúo mediante la carrera durante 20 minutos (20mSRT), y las pruebas de correr / caminar 1 milla, ½ milla y ¼ de milla. Se midieron el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal. Los chicos tuvieron puntuaciones significativamente mejores que las chicas en las pruebas evaluadas y para todos los grupos de edad, excepto en la prueba de ¼ de milla en el grupo de 6-7 años. Los niños con peso bajo mostraron un rendimiento similar a sus homólogos con peso normal y los primeros tuvieron un rendimiento mejor que sus homólogos obesos. Los niños obesos y con sobrepeso tuvieron un menor rendimiento que sus homólogos con peso normal. El disponer de valores de percentiles para las pruebas empleadas más habitualmente para evaluar el rendimiento aeróbico en los jóvenes podría ayudar a identificar a niños y adolescentes en riesgo de enfermedades crónicas importantes así como a evaluar los efectos de intervenciones alternativas.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:572-578)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4597

Palabras clave: *Forma física. Prueba de carrera de 20 min. 1 milla. ½ milla. ¼ de milla. Niños.*

Correspondence: José Castro-Piñero.
Department of Physical Education.
School of Education. University of Cádiz.
11519 Puerto Real. Spain.
E-mail: jose.castro@uca.es

Recibido: 16-XI-2009.
Aceptado: 22-XI-2009.

Abbreviations

20mSRT: The 20m shuttle run test.
BMI: Body mass index.
CD: Compact Disk.
SD: Standard deviations.
L: Transformation.
M: Median.
S: Coefficient of variation.
SPSS: Statistical Package for Social Sciences.

Introduction

Cardiorespiratory fitness is a direct indicator of individual's physiological status and reflects the overall capacity of the cardiovascular and respiratory system.[1] There are a number of cross-sectional studies showing that children and adolescents with higher levels of cardiorespiratory fitness have also a more favourable cardiovascular profile compared with their unfit counterparts.[2] Likewise, findings from prospective cohort studies have suggested that a low cardiorespiratory fitness during childhood and adolescence is associated with later cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, hypertension and obesity.[2,3] There is evidence indicating that the level of cardiorespiratory fitness during childhood and adolescence is moderately associated with the level of fitness in adulthood.[4] Taken together, these findings support the existence of an association between cardiorespiratory fitness and health-related outcomes in young people, and highlight the importance to include cardiorespiratory fitness tests in monitoring systems from early ages.

Cardiorespiratory fitness can be objectively and accurately measured through laboratory tests, which seems to provide a valid and reliable measure of the outcome. However, laboratory tests present some disadvantages, as necessity of sophisticated instruments, qualified technicians, cost and time constraints. Therefore, the feasibility and cost efficiency have to be taken into consideration in field-based testing. In some circumstances, field tests may be a better option because the tests are generally easy to administer and time efficient, a large number of subjects can be tested simultaneously, are relatively safe, involve minimal equipment and low cost, and often are the only feasible methods. Among various field-based cardiorespiratory fitness tests, the 20m shuttle run test (20mSRT), 1-mile, +1/2-mile, and 1/4-mile run/walk tests are the most used in children and adolescents, and are included in the most important fitness test batteries for young people such as EUROFIT,[5] FITNESGRAM,[6] the Australian Fitness Education Award,[7] and the President´s Challenge: The Health Fitness Test.[8] Sex- and age-specific data for different cardiorespiratory fitness tests may help to identify the target population for primary prevention, as well as for health promotion policies.

Obesity is an important public health threat for the coming years. Therefore, to better understand how weight status influence cardiorespiratory fitness in children is also of public health interest.

The aim of this study was to provide percentile values for 20mSRT, 1-mile, 1/2-mile and 1/4-mile in a large sample of girls and boys aged 6 to 17.9 years, and to examine the influence of weight status on the fitness level across age groups.

Methods

Design and sample

A random sample of 2,752 (1261 girls and 1491 boys) healthy white children (6 to 17.9 years of age) was selected by a two-phase proportional-cluster sampling using as a reference the database of the Census of the province of Cádiz (Spain). In the first phase, the school was selected from the stratum. The different strata were selected according to the geographical localization, by age and sex. A total of 18 governmental schools agreed to participate in the study. In the second phase, classes from schools were randomly selected and used as the smallest sampling units. All the children of the selected classrooms were invited to participate in the study. The participation rate was higher than 95%.

A comprehensive verbal description of the nature and purpose of the study was given to the children, adolescents, their parents and teachers. This information was also sent to parents or children supervisors by regular mail, and written consents from parents, children and adolescents were requested. The study was approved by the Review Committee for Research Involving Human Subjects at the University of Cádiz, Spain.

Body mass index assessment

Height and weight were measured with physical education clothing (shorts and T-shirts) and with barefoot. Height was assessed to the nearest 0.1 cm using a stadiometer (Holtain LTd, Crymmych, Pembs, United Kingdom). Weight was measured to the nearest 0.1 kg using a Seca scale. Instruments were calibrated to ensure the acceptable accuracy. Body mass index (BMI) was calculated as weight/height squared (kg/m^2). Participants were categorized according to the BMI international cut-off values as underweight, normalweight, overweight and obese.[9,10]

20m shuttle run test

The test was performed as previously described by Léger et al.[11]. In brief, participants were required to run between two lines 20 m apart, while keeping the pace with audio signals emitted from a pre-recorded com-

pact disk (CD). The initial speed was 8.5 km/h, which was increased by 0.5 km/h per minute (one minute equal one stage). The CD used was calibrated over one minute of duration. Participants were instructed to run in a straight line, to pivot on completing a shuttle, and to pace themselves in accordance with the audio signals. The participants were encouraged to keep running as long as possible throughout the course of the test. The test was finished when the participant failed to reach the end lines concurrent with the audio signals on two consecutive occasions. Otherwise, the test ended when the subject stopped because of fatigue. All measurements were carried out under standardized conditions on an indoor rubber floored gymnasium. The last stage completed was scored (precision of 0.5 steps).

1-mile, 1/2-mile and 1/4-mile run/walk tests

Participants were instructed and encouraged to complete the distance (i.e. 1-mile, 1/2-mile, or 1/4-mile) as fast as possible. Walking was permitted if the participant could not keep running. The tests were performed on a 200 m track in the schools play ground field. The time of completion was recorded to the nearest second.

All the participants received a comprehensive instruction of all the tests after which they also practiced the tests. They were instructed to abstain from strenuous exercises 48 hours prior to the test. The tests were randomly performed 7 to 10 days apart.

Statistical analysis

Participants were divided into five age groups: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-17 years. Age- and sex-specific means, and standard deviations (SD) were determined, unless otherwise indicated. Percentile values were calculated and percentile curves were fitted to the data using Cole's transformation, median, and coefficient of variation (LMS) method.[12] Briefly, this assumes that the data can be transformed to normality by a suitable power transformation (L), and the distribution is then summarized by the median (M) and coefficient of variation (S). The values of L, M and S are constrained to change smoothly with age, and the fitted values can be used to construct any required percentile curves. Sex and age groups differences were compared by two-way analysis of variance. Differences in aerobic performance tests among BMI categories (i.e., underweight, normalweight, overweight and obese) were compared by one-way analysis of covariance after adjusting for age. We adjusted multiple comparisons for mass significance as described by Holm.[13] All the residuals showed a satisfactory pattern. Nominal variables were analyzed by Chi-squared tests. All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 15.0 for WINDOWS; SPSS Inc, Chicago). For all analyses, the significance level was set at 5%.

Results

The prevalence of underweight, normalweight, overweight and obese in girls was of 7%, 67%, 21%, and 5%, respectively, whereas in boys was 5%, 62%, 25%, and 8%, respectively.

Table I shows the means and SD for the four fitness tests by age group and sex. Boys had significantly better scores than girls in all four tests and in all age groups, except in 1/4-mile test in the 6-7 year old group.

Means and SD for the fitness tests by sex groups and weight status are presented in table II. Underweight children had similar performance than their normalweight counterparts, except in the 1/4-mile test, where underweight boys had lower performance than their normalweight counterparts. Underweight boys had higher performance than their obese counterparts in all the studied tests, and the former had also better performance than their overweight peers in the 20mSRT. Normalweight children had significantly better performance than their overweight and obese counterparts. Obese boys had significantly worse performance than their overweight counterparts, but not in girls.

Table I
Means and standard deviation for aerobic performance tests by sex and age

Fitness test	*Sex*	*n*	*6-7 yr*	*8-9 yr*	*10-11 yr*	*12-13 yr*	*14-15 yr*	*16-17 yr*
20m shuttle run (stages)	Girls	1173	2.3 ± 1.0**	2.9 ± 1.2***	3.4 ± 1.8***	4.3 ± 1.9***	4.2 ± 2.0***	3.9 ± 1.7***
	Boys	1424	2.6 ± 1.4	3.6 ± 1.8	4.1 ± 1.9	5.5 ± 2.2	6.7 ± 2.5	6.6 ± 2.5
1/4-mile run/walk (min)	Girls	1166	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.5***	2.4 ± 0.7**	2.2 ± 0.7***	2.1 ± 0.5***	2.2 ± 0.5***
	Boys	1443	2.4 ± 0.4	2.3 ± 0.5	2.3 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4
1/2-mile run/walk (min)	Girls	1079	5.4 ± 0.7	5.6 ± 1.3***	5.3 ± 1.0***	4.9 ± 1.3***	4.9 ± 1.1***	4.9 ± 1.0***
	Boys	1321	5.2 ± 1.0	5.0 ± 1.0	4.8 ± 1.0	4.2 ± 0.8	3.9 ± 0.9	3.6 ± 0.8
1-mile run/walk (min)	Girls	1221	11.5 ± 2.0	12.0 ± 1.9***	11.5 ± 2.2***	11.1 ± 2.7***	11.0 ± 2.2***	10.9 ± 1.9***
	Boys	1120	11.0 ± 1.6	10.7 ± 2.1	10.5 ± 2.2	9.4 ± 2.0	8.8 ± 2.1	8.1 ± 1.5

**P < 0.01; ***P < 0.001 for comparison between sexes.

Table II
Means and standard deviation for aerobic performance tests by weight status and sex

	n	Underweight (A)	Normal weight (B)	Overweight (C)	Obese (D)	P for trend	Post hoc pairwaise comparisons					
							A vs B	A vs C	A vs D	B vs C	B vs D	C vs D
Girls												
20m shuttle run (stages)	1075	3.8 ± 0.2	3.6 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.4 ± 0.2	< 0.001	NS	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	NS
1/4-mile run/walk (min)	1047	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.0	2.4 ± 0.0	2.6 ± 0.1	< 0.001	NS	NS	NS	< 0.001	< 0.001	NS
1/2-mile run/walk (min)	976	5.3 ± 0.1	5.0 ± 0.0	5.5 ± 0.1	5.9 ± 0.2	< 0.001	NS	NS	NS	< 0.001	< 0.001	NS
1-mile run/walk (min)	880	11.5 ± 0.3	11.0 ± 0.1	11.9 ± 0.2	12.6 ± 0.4	< 0.001	NS	NS	NS	< 0.001	< 0.001	NS
Boys												
20mSRT (stages)	1387	4.8 ± 0.2	5.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	3.1 ± 0.2	< 0.001	NS	0.012	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
1/4-mile run/walk (min)	1380	2.2 ± 0.1	2.0 ± 0.0	2.1 ± 0.0	2.4 ± 0.0	< 0.001	0.001	NS	0.009	< 0.001	< 0.001	< 0.001
1/2-mile run/walk (min)	1271	4.5 ± 0.1	4.3 ± 0.0	4.8 ± 0.0	5.4 ± 0.1	< 0.001	NS	NS	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
1-mile run/walk (min)	1162	9.9 ± 0.2	9.4 ± 0.1	10.4 ± 0.1	11.3 ± 0.2	< 0.001	NS	NS	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002

NS indicates non significant, P > 0.05.

Table III
Smoothed and age- and sex-specific percentile values for aerobic performance tests in girls aged 6-17 years

	n	10th	20th	30th	40th	50th	60th	70th	80th	90th
20m shuttle run (stages)										
6-7	192	0.3	0.5	0.8	1.2	1.7	2.3	3.0	4.0	5.1
8-9	276	0.4	0.6	1.0	1.5	2.1	2.9	3.8	5.0	6.5
10-11	227	0.4	0.7	1.2	1.8	2.5	3.5	4.8	6.3	8.1
12-13	219	0.5	0.9	1.4	2.2	3.1	4.3	5.8	7.6	9.8
14-15	126	0.4	0.8	1.4	2.2	3.2	4.4	5.9	7.6	9.6
16-17	133	0.4	0.8	1.3	2.1	3.0	4.1	5.4	6.9	8.6
1/4-mile (min)										
6-7	173	3.8	3.3	2.9	2.6	2.3	2.2	2.0	1.9	1.7
8-9	266	4.4	3.5	3.0	2.6	2.3	2.1	1.9	1.7	1.6
10-11	222	4.7	3.5	2.8	2.4	2.1	1.9	1.7	1.5	1.4
12-13	247	4.6	3.3	2.6	2.2	1.9	1.6	1.5	1.3	1.2
14-15	128	4.3	3.2	2.6	2.2	1.8	1.6	1.4	1.3	1.2
16-17	130	4.2	3.3	2.7	2.3	2.0	1.7	1.5	1.4	1.2
1/2-mile (min)										
6-7	157	8.4	7.1	6.2	5.6	5.1	4.7	4.3	4.1	3.8
8-9	249	9.5	7.6	6.5	5.6	5.0	4.5	4.2	3.8	3.6
10-11	202	9.4	7.6	6.3	5.4	4.8	4.3	3.9	3.5	3.3
12-13	218	8.7	7.1	5.9	5.1	4.4	3.9	3.5	3.2	2.9
14-15	122	8.4	7.0	5.9	5.1	4.4	3.9	3.5	3.1	2.8
16-17	131	8.1	6.8	5.9	5.1	4.4	3.9	3.5	3.1	2.8
1-mile (min)										
6-7	101	16.0	14.7	13.4	12.2	11.1	10.0	8.9	8.0	7.0
8-9	221	17.3	15.5	13.9	12.5	11.2	10.0	8.9	8.0	7.1
10-11	204	18.0	15.6	13.7	12.0	10.6	9.4	8.4	7.5	6.7
12-13	203	18.2	15.4	13.2	11.4	10.0	8.8	7.8	7.0	6.3
14-15	122	17.9	15.2	13.1	11.4	10.0	8.8	7.8	7.0	6.2
16-17	128	16.9	14.8	13.0	11.4	10.0	8.9	7.8	6.9	6.2

Smoothed age- and sex-specific percentiles for the fitness tests in girls and boys are presented in table III and IV, respectively. There was a trend towards increased aerobic performance level in boys as their age increased, whereas in girls, the performance in all the selected tests seem to achieve a plateau already at 12-13 years.

Discussion

There is increasing evidence indicating that fitness is a powerful indicator of health in youngsters.[2,3] Despite the important diagnostic information that can be provided by fitness tests, its use is often ignored in schools and clinical settings. The present study provides percentile values of four aerobic performance tests in children aged 6 to 17.9 years. Having percentile values of the most used field tests to measure aerobic performance in young people may help to identify children and adolescents at risk for the major public health diseases, as well as to evaluate the effects of alternative interventions. In this regard, schools may play an important role. Firstly by identifying children with low fitness levels, and secondly by promoting positive

Table IV
Smoothed and age- and sex-specific percentile values for aerobic performance tests in boys aged 6-17 years

	n	*10th*	*20th*	*30th*	*40th*	*50th*	*60th*	*70th*	*80th*	*90th*
20m shuttle run (stages)										
6-7	201	0.2	0.5	0.8	1.2	1.9	2.8	4.0	5.5	7.4
8-9	317	0.3	0.6	1.1	1.8	2.7	3.9	5.3	7.0	9.0
10-11	277	0.2	0.7	1.4	2.3	3.3	4.6	6.1	7.7	9.5
12-13	285	0.2	0.9	1.9	3.1	4.5	6.0	7.7	9.5	11.4
14-15	159	0.2	1.2	2.5	3.9	5.5	7.2	9.0	10.9	12.9
16-17	185	0.4	1.5	2.8	4.2	5.8	7.4	9.1	10.9	12.8
1/4-mile (min)										
6-7	200	3.9	3.3	2.9	2.5	2.3	2.0	1.9	1.7	1.6
8-9	314	3.8	3.2	2.8	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5	1.4
10-11	277	3.4	3.0	2.6	2.3	2.0	1.7	1.5	1.3	1.1
12-13	312	3.1	2.6	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.2	1.0
14-15	158	3.0	2.3	2.0	1.7	1.5	1.3	1.2	1.1	1.0
16-17	182	3.3	2.3	1.9	1.6	1.4	1.3	1.2	1.1	1.1
1/2-mile (min)										
6-7	172	8.5	7.0	6.0	5.3	4.8	4.4	4.0	3.7	3.5
8-9	298	8.3	6.8	5.8	5.1	4.6	4.1	3.8	3.5	3.2
10-11	240	7.9	6.5	5.6	4.9	4.3	3.9	3.5	3.2	3.0
12-13	275	7.1	5.9	5.0	4.3	3.8	3.5	3.1	2.9	2.7
14-15	155	6.7	5.4	4.5	3.9	3.5	3.1	2.9	2.6	2.5
16-17	181	6.5	5.1	4.3	3.7	3.3	3.0	2.7	2.5	2.4
1-mile (min)										
6-7	116	15.7	14.2	12.8	11.5	10.3	9.3	8.3	7.4	6.6
8-9	280	16.2	14.4	12.7	11.3	10.0	8.8	7.8	6.9	6.1
10-11	238	16.6	14.3	12.4	10.8	9.5	8.4	7.4	6.6	5.9
12-13	253	16.1	13.3	11.3	9.8	8.6	7.7	6.9	6.2	5.7
14-15	150	15.5	12.2	10.2	8.8	7.8	7.1	6.5	6.0	5.6
16-17	183	14.3	11.1	9.3	8.2	7.4	6.8	6.4	6.0	5.6

health behaviours, such as encouraging children to engage in physical activity, and decrease time in sedentary activities. The leadership of schools, as a powerful setting to promote a healthy lifestyle among young populations, has been recently highlighted by the American Heart Association.[14]

The findings presented in this study confirm the frequently observed sex differences in aerobic performance. Boys had better performance than girls in all ages and in the four studied fitness tests. These differences became greater with increasing age. Ortega et al.[15] reported that female adolescents aged 13-18 years had worse performance in the 20mSRT than males had. Similar results were reported in a sample of undernourished rural primary school children aged 7-14 years when performing the 1-mile test.[16] Aerobic performance increased with age in boys, whereas in girls, it increased up to 12-13 years, and after that all the studied tests tended to achieve a plateau. These results are consistent with those reported in other studies.[14,17] These sex differences might be due to physical developmental factors such as sex-related changes in lean body weight and body fat during puberty,[18] haemoglobin concentration,[19] or hormonal changes.[20] The fact that girls are less active than boys might be another factor explaining these differences.[21]

We compared the levels of aerobic performance measured by the 20mSRT with 14 studies carried out in 11 different countries: Belgium,[22] Finland,[23] Republic of Seychelles,[24] Denmark,[25,26] United Kingdom,[27] Greece,[28] Spain,[15] Netherlands,[29] Sweden,[30] Portugal,[31] and North America[32]. The children in our study had better performance than their age-matched peers from Greece and Portugal, whereas better scores were reported in the rest of studies. These data confirm the results of Olds et al.[17] who also showed that Mediterranean children seem to perform worse on aerobic performance tests relative to their peers from other European countries. Further, these countries have also the highest levels of obesity.[33] The consequences of having low fitness and high fatness in these ages and later in life are well known, therefore, the situation calls for urgent action.

Results of the present study also indicated that overweight and obese children had worse performance on all tests compared with their normalweight counterparts. These data are consistent with other studies conducted among school-aged children, showing that overweight and obesity was inversely related to fitness in both girls and boys.[23,24,34-37] In Canadian children aged 8-10 years, low levels of aerobic performance was associated with overweight and obesity in boys but not in girls,[25] whereas in Portuguese children aged 8-10 years, these differences were much more pronounced in girls than boys.[38] We also observed that underweight children had similar performance than their normalweight counterparts, and underweight boys had better

performance than their obese counterparts. Others reported similar observations, assessing aerobic performance by the 20mSRT.[16,24,37,39].

The poorer performances in overweight and obese children are probably due to the fact that the higher body weight is an extra load to be moved during weight-bearing tasks. Differences in body composition among weight status groups may also explain the differences observed in the performance. Unfortunately, body composition data are not available in this study, which hamper further comparisons. Moreover, overweight and obese children seem to avoid weight-bearing activities because of the greater energy cost compared with non-overweight/obese counterparts.

Several studies have shown the validity of the 20mSRT[11,40,41] and 1-mile tests,[42,43] whereas studies examining the validity of the 1/2-mile and 1/4-mile tests are lacking. We analysed the validity of the 1-mile test in children aged 8-17 years,[44] and we observed that one of the widely used equation to estimate VO_{2peak} in children, the Cureton's equation,[44] systematically underestimates VO_{2peak} in endurance trained children. Fernhall et al.[45] studied the validity of the 1/2-mile test and concluded that this test has a questionable validity as an indicator on cardiorespiratory fitness in children with mild and moderate mental retardation. We also analysed the validity of the 1/2-mile test in children aged 6-17 years.[46] We developed and cross-validated a regression equation for estimating VO_{2peak} from the 1/2-mile time, sex, and BMI. We did not observe a significant difference between measured and estimated VO_{2peak}, nor heteroscedascity, and an acceptable error was also reported.[46] Further, we showed that the new regression equation was more accurate than the Fernhall´s equation. To our knowledge, there are not data available regarding the validity of the 1/4-mile test. It has been suggested that in adolescents, field-running tests of aerobic performance should be at least 1/2 mile,[47] but ideally one mile or longer. For younger individuals, tests between 1/2 mile and 1 mile seems to be better predictors of aerobic performance.[48] Therefore, the 1/4-mile test might not be adequate test to assess aerobic performance in youth. However, the 1/4-mile distance is probably approaching the upper limit of maximal performance capabilities and motivation to perform in younger children. This issue warrants further investigation.

The limitations of this study include its cross-sectional nature. Level of fitness and fatness in growing children and adolescents should be obtained in longitudinal studies, which gives the possibility to assess natural changes in individual growth and development. It should also be recognized that the studied sample is not representative of the Spanish children and adolescent population; yet, our data are fully comparable with nationally representative data obtained from the AVENA study.[15,49] The large sample of children and adolescents aged 6 to 17.9 years measured together with several widely used tests to measure aerobic performance is a strength of this study.

Conclusions

Percentiles values of four aerobic performance tests are provided. The presented percentiles values will be of interest to classify youth, and to estimate the proportion of children with high or low aerobic performance levels. The level of aerobic performance of children and adolescents in the present study was worse than that of children and adolescents in other countries. Overweight and obese children have an impaired aerobic performance compared to their normalweight peers, which was not observed in underweight children. To note is that Mediterranean countries seem to have the lowest aerobic performance levels as well as the highest prevalence of overweight and obesity. Given that overweight and obesity and low aerobic performance levels are associated with increased cardiovascular risk factors in adolescence and later in life, effective measures, strategies and intervention programs are needed to prevent the increase of childhood obesity and to improve the fitness levels.

Acknowledgements

The study was funded by Centro Andaluz de Medicina del Deporte, Junta de Andalucía, Orden 4/02/05, BOJA nº 37 (Ref. JA-CTD2005-01), the Swedish Council for Working Life and Social Research, the Spanish Ministry of Education (EX-2007-1124, AP2004-2745) and the European Union, in the framework of the Public Health Programme (ALPHA project, Ref: 2006120) and the Spanish Ministry of Science and Innovation (RYC-2010-05957).

References

1. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol* 1955; 8: 73-80.
2. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1-11.
3. Ruiz JR, Castro-Pinero J, Artero EG, Orgeta FB, Sjostrom M, Suni J et al. Predictive Validity of Health-Related Fitness in Youth: A Systematic Review. *Br J Sports Med* 2009; 43: 909-923.
4. Matton L, Thomis M, Wijndaele K, Duvigneaud N, Beunen G, Claessens AL et al. Tracking of physical fitness and physical activity from youth to adulthood in females. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1114-1120.
5. Council of Europe Committee for the Development of Sport. EUROFIT: Handbook for the EUROFIT Tests of Physical Fitness. Strasbourg: Council of Europe; 1993.
6. Cooper Institute for Aerobics Research. The Prudential Fitnessgram: Test administration manual. 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
7. Australian Council for Health Physical Education and Recreation (ACHPER). Handbook for the Australian Fitness Education Award manual. South Australia: ACHPER Publications; 1996.

8. The President's Council on Physical Fitness and Sport. The President's Challenge: The Physical Fitness Test. http://www.presidentschallenge.org/educators/program_details/physical_fitness_test.aspx Accessed October 4, 2007).
9. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
10. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335: 194.
11. Leger LA, Mercier D, Gadoury C, Lambert J. The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci* 1988; 6: 93-101.
12. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998; 17: 407-429.
13. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Statist* 1979; 6: 65-70.
14. Pate RR, Wang CY, Dowda M, Farrell SW, O'Neill JR. Cardiorespiratory fitness levels among US youth 12 to 19 years of age: findings from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1005-1012.
15. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, Gonzalez-Gross M, Warnberg J et al. [Low level of physical fitness in Spanish adolescents. Relevance for future cardiovascular health (AVENA study)]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 898-909.
16. Monyeki MA, Koppes LL, Kemper HC, Monyeki KD, Toriola AL, Pienaar AE et al. Body composition and physical fitness of undernourished South African rural primary school children. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 877-883.
17. Olds T, Tomkinson G, Leger L, Cazorla G. Worldwide variation in the performance of children and adolescents: an analysis of 109 studies of the 20-m shuttle run test in 37 countries. *J Sports Sci* 2006; 24: 1025-1038.
18. Krahenbuhl GS, Skinner JS, Kohrt WM. Development aspects of maximal aerobic power in children. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; 22: 435-476.
19. Armstrong N, Welsman J. Physical activity and aerobic fitness. Young people and physical activity. Oxford: Oxford Medical Publications; 1997:369.
20. Tercedor P, Gonzalez-Gross M, Delgado M, Chillón P, Pérez I, Ruiz JR, et al. Motives and frequency of physical activity practiced in Spanish adolescents. The AVENA study [abstract]. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 499.
21. Armstrong N, Welsman JR. The physical activity patterns of European youth with reference to methods of assessment. *Sports Med* 2006; 36: 1067-1086.
22. Deforche B, Lefevre J, De Bourdeaudhuij I, Hills AP, Duquet W, Bouckaert J. Physical fitness and physical activity in obese and nonobese Flemish youth. *Obes Res* 2003; 11: 434-441.
23. Fogelholm M, Stigman S, Huisman T, Metsamuuronen J. Physical fitness in adolescents with normal weight and overweight. *Scand J Med Sci Sports* 2007.
24. Bovet P, Auguste R, Burdette H. Strong inverse association between physical fitness and overweight in adolescents: a large school-based survey. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; 4: 24.
25. Brunet M, Chaput JP, Tremblay A. The association between low physical fitness and high body mass index or waist circumference is increasing with age in children: the 'Quebec en Forme' Project. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 637-643.
26. Wedderkopp N, Froberg K, Hansen HS, Riddoch C, Andersen LB. Cardiovascular Risk Factors Cluster in Children and Adolescents with Low Physical Fitness: The European Youth Heart Study (EYHS). *Pediatr Exerc Sci* 2003; 15: 419-427.
27. Stratton G, Canoy D, Boddy LM, Taylor SR, Hackett AF, Buchan IE. Cardiorespiratory fitness and body mass index of 9-11-year-old English children: a serial cross-sectional study from 1998 to 2004. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1172-1178.
28. Nassis GP, Psarra G, Sidossis LS. Central and total adiposity are lower in overweight and obese children with high cardiorespiratory fitness. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 137-141.
29. Twisk JW, Kemper HC, van Mechelen W. The relationship between physical fitness and physical activity during adolescence and cardiovascular disease risk factors at adult age. The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Int J Sports Med* 2002; 23 (Suppl. 1): S8-14.
30. Westerstahl M, Barnekow-Bergkvist M, Hedberg G, Jansson E. Secular trends in body dimensions and physical fitness among adolescents in Sweden from 1974 to 1995. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13: 128-137.
31. Ribeiro JC, Leandro C, Guerra S, Oliveira J, Duarte JA, Mota J. Cardiorespiratory fitness level and cardiovascular risk factors in school-aged girls. *J Hum Mov Stud* 2003; 45: 257-272.
32. Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Increases in physical fitness during childhood improve cardiovascular health during adolescence: the Muscatine Study. *Int J Sports Med* 2002; 23 (Suppl. 1): S15-21.
33. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
34. Hussey J, Bell C, Bennett K, O'Dwyer J, Gormley J. Relationship between the intensity of physical activity, inactivity, cardiorespiratory fitness and body composition in 7-10-year-old Dublin children. *Br J Sports Med* 2007; 41: 311-316.
35. Ortega FB, Tresaco B, Ruiz JR, Moreno LA, Martin-Matillas M, Mesa JL et al. Cardiorespiratory fitness and sedentary activities are associated with adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1589-1599.
36. Ara I, Moreno LA, Leiva MT, Gutin B, Casajus JA. Adiposity, physical activity, and physical fitness among children from Aragon, Spain. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1918-1924.
37. Artero EG, Espana-Romero V, Ortega FB, Jimenez-Pavon D, Ruiz JR, Vicente-Rodriguez G et al. Health-related fitness in adolescents: underweight, and not only overweight, as an influencing factor. The AVENA study. *Scand J Med Sci Sports* 2009.
38. Mota J, Flores L, Flores L, Ribeiro JC, Santos MP. Relationship of single measures of cardiorespiratory fitness and obesity in young schoolchildren. *Am J Hum Biol* 2006; 18: 335-341.
39. Kim J, Must A, Fitzmaurice GM, Gillman MW, Chomitz V, Kramer E et al. Relationship of physical fitness to prevalence and incidence of overweight among schoolchildren. *Obes Res* 2005; 13: 1246-1254.
40. Van Mechelen W, Hlobil H, Kemper HC. Validation of two running tests as estimates of maximal aerobic power in children. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986; 55: 503-506.
41. Ruiz JR, Ramirez-Lechuga J, Ortega FB, Castro-Pinero J, Benitez JM, Arauzo-Azofra A et al. Artificial neural network-based equation for estimating VO2max from the 20 m shuttle run test in adolescents. *Artif Intell Med* 2008; 44: 233-245.
42. Cureton KJ, Warren GL. Criterion-referenced standards for youth health-related fitness tests: a tutorial. *Res Q Exerc Sport* 1990; 61: 7-19.
43. Vicent SD, Barker R, Clark M, Harrison J. A comparison of peak heart rates elicited by the 1-mile run/walk and the progressive aerobic cardiovascular endurance run. *Am Alliance Health Phys Educ Recreat Dance* 1999; 70: 75-78.
44. Castro-Piñero J, Mora J, Gonzalez-Montesinos JL, Sjostrom M, Ruiz JR. Criterion-related validity of the one-mile run/walk test in children aged 8-17 years. *J Sports Sci* 2009; 27: 405-413.
45. Fernhall B, Pitetti K, Stubbs N, Stadler JL. Validity and reliability of the 1/2-mile run-walk as an indicator of aerobic fitness in children with mental retardation. *Pediatr Exerc Sci* 1996; 8: 130-142.
46. Castro-Pinero J, Ortega FB, Mora J, Sjostrom M, Ruiz JR. Criterion related validity of 1/2 mile run-walk test for estimating VO2peak in children aged 6-17 years. *Int J Sports Med* 2009; 30: 366-371.
47. Cureton KJ, Boileau RA, Lohman TG, Misner JE. Determinants of distance running performance in children: analysis of a path model. *Res Q* 1977; 48: 270-279.
48. Stone WJ. Running tests for 7-9 years old children. *AAHPERD Symp Papers* 1978; 1: 54-57.
49. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Gross M, Sarria A et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):579-588
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD)

C. Martínez Faedo[1], L. Laborda González[2], N. Virgili Casas[3], P. Gómez Enterría[1] y grupo de trabajo NADYA-SENPE

[1]Hospital Universitario Central de Asturias. [2]Hospital de Cruces. Barakaldo. [3]Hospital Bellvitge. Barcelona. España.

Resumen

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) permite recuperar o mantener el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia intestinal crónica que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía digestiva. Es frecuente que a lo largo del tratamiento aparezcan alteraciones de la función hepática que, en los casos más graves y sobretodo en niños prematuros y de bajo peso, pueden condicionar un fallo hepático irreversible. La correcta composición de la bolsa de nutrición parenteral, evitando un excesivo aporte de energía, junto con el uso de nuevos tipos de emulsiones lipídicas (con menor contenido en ácidos grasos de la serie ω-6 y exentas de fitosteroles) así como la utilización, aunque sea mínima, de la vía digestiva pueden contribuir a disminuir la aparición de la hepatopatía asociada a la NPD. Es imprescindible realizar controles periódicos clínicos y analíticos para detectar precozmente las alteraciones de la función hepática con objeto de realizar los cambios adecuados en el tratamiento y valorar la indicación de un posible trasplante intestinal antes de que el fallo hepático sea irreversible.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:579-588)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4713

Palabras clave: *Insuficiencia intestinal crónica. Nutrición parenteral domiciliaria. Hepatopatía. Fallo hepático irreversible. Emulsiones lipídicas. Sobrecrecimiento bacteriano. Trasplante intestinal.*

HOME-BASED PARENTERAL NUTRITION (HBPN)-ASSOCIATED HEPATOBILIARY COMPLICATIONS

Abstract

Home-based parenteral nutrition (HBPN) allows recovering or maintaining the nutritional status of patients with chronic intestinal failure that cannot afford their nutritional requirements through the digestive route. Frequently, liver function impairments develop along the treatment, which in the most severe cases, and especially in premature and low-weight infants, may lead to an irreversible liver failure. The proper composition of the parenteral nutrition bag, avoiding an excess of energy intake, together with the use of new types of lipid emulsions (with lower content in -6 fatty acids and voided of phytosterols) as well as the use, although being minimal, of the enteral route, may contribute to a decrease in the occurrence of HBPN-associated liver disease. It is necessary to perform monthly clinical and biochemical checks to early detect liver function impairments in order to perform the appropriate changes in the treatment and assess the indication of a potential bowel transplant before the liver damage becomes irreversible.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:579-588)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4713

Key words: *Chronic intestinal failure. Home-based parenteral nutrition. Liver disease. Irreversible liver failure. Lipid emulsions. Bacterial overgrowth. Bowel transplant.*

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

Recibido: 21-III-2010.
Aceptado: 29-IV-2010.

Introducción

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) supone la primera opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia intestinal severa que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía digestiva. Con este tratamiento se puede reintegrar al paciente a su medio sociofamiliar, evitando estancias hospitalarias muy prolongadas y manteniendo un adecuado estado nutricional[1]. Sin embargo, es una técnica compleja por lo que debe ser manejada por equipos especializados con experiencia en este tipo de soporte nutricional, ya que puede producir diversas complicaciones, unas veces relacionadas con el catéter venoso y en otras ocasiones de carácter metabólico asociadas al aporte de nutrientes por vía venosa y a la escasa utilización del tubo digestivo[2].

En este artículo revisaremos las complicaciones hepatobiliares de la NPD, que suponen un fenómeno habitual bien reconocido en este tipo de pacientes y que, en sus formas más graves, pueden llegar a comprometer su vida.

Epidemiología

Durante las primeras semanas de tratamiento se ha descrito una elevación transitoria de enzimas hepáticos en el 40-70% de los pacientes que reciben NPD. En adultos suele ser transitoria y tender a la normalización al cabo de varias semanas aunque en algunos casos y, más frecuentemente en niños, sobretodo prematuros o con NPD prolongada, puede persistir y evolucionar hacia una hepatopatía crónica e incluso a una insuficiencia hepática severa.

Desde los inicios de la NPD en los años 70 se ha descrito una incidencia de alteraciones en la funcionalidad hepática de un 25-100% con una progresión hacia una hepatopatía avanzada en el 15-40% de los casos[3-4].

Recientemente, diversos estudios de cohortes sugieren, al menos en adultos, que la incidencia de la enfermedad hepática grave asociada a NPD puede estar disminuyendo, aunque sigue siendo común observar elevaciones discretas de enzimas hepáticos[5]. Así, Salvino y col en el año 2006 describen una cohorte histórica de 162 pacientes adultos en la que el 57% presentan alteraciones en la función hepática a lo largo de un seguimiento medio de 2,14 años. Utilizando únicamente el criterio de bilirrubina > 3 mg/dl reportan un 12,3% de hepatopatía mientras que sólo el 4,3% presentaba hepatopatía severa combinando criterios clínicos y analíticos[6]. Los datos procedentes de otra serie publicada por Lloyd y cols.[7] muestran un 24% de pacientes con datos analíticos compatibles con colestasis crónica pero sin consecuencias clínicas posteriores en el seguimiento.

En población pediátrica está descrita una prevalencia de hepatopatía en un 40-60% de los sujetos[8] y supone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad. Sondheimer y cols.[9] incluso describen una rápida progresión hacia el fallo hepático en un 13% de los pacientes tras 6 semanas de duración del soporte.

Una publicación más reciente[10] describe una serie de 302 niños en programa de NPD en un mismo centro de referencia detectando sólo un 23% de afectación hepática con un 2,7% de pacientes que han precisado transplante hepático. Atribuyen la baja tasa de complicaciones (no sólo hepáticas) al manejo de la NPD en centros de referencia altamente especializados en este tipo de soporte.

Tabla I
Factores etiológicos de la enfermedad hepática asociada a NP a largo plazo

1. *Factores relacionados con la NP:*
   - 1.1. Exceso de nutrientes:
     - glucosa
     - lípidos
     - tipo de emulsión lípidica (fitosteroles)
     - aminoácidos
     - manganeso
   - 1.2. Déficit de nutrientes:
     - desnutrición
     - colina
     - taurina
     - ácidos grasos esenciales
   - 1.3. Modo de infusión de la NP
     - contínua vs cíclica
2. *Factores relacionados con el paciente:*
   - 2.1. Patología de base:
     - longitud de intestino remanente
     - características del intestino remanente
     - edad
   - 2.2. Reposo digestivo:
     - sobrecrecimiento bacteriano
     - hipomotilidad intestinal y de la vesícula biliar
     - estasis vía biliar
3. *Otros factores:*
   - sepsis intercurrente
   - prematuridad
   - fármacos
   - tóxicos: etanol,
   - infecciones por virus (VHB, VHC)

Etiopatogenia

Las causas por las que se produce la afectación hepatobiliar no están claras. Aunque se han postulado varias hipótesis, hoy en día se asume que es una enfermedad de etiología multifactorial en donde influye tanto la escasa utilización del tubo digestivo como el aporte de nutrientes por una vía distinta a la fisiológica[11].

Los posibles mecanismos que producen la enfermedad hepática (tabla I) pueden estar relacionados con el aporte parenteral de nutrientes, con el reposo digestivo o con la intercurrencia de otros procesos.

Factores relacionados con la NPD

Distintos componentes de la NP han sido objeto de estudio y se han relacionado con la aparición de enfermedad hepatobiliar.

1. *Exceso de aporte de nutrientes:* El aporte excesivo de nutrientes ha sido clásicamente relacionado con las alteraciones hepáticas asociadas a NP[12]. Un aporte energético elevado, sobretodo si es a expensas de glucosa, con infusiones superiores a 7 mg/kg/min, puede condicionar un estado de hiperinsulinismo que, a su vez, induce un aumento de la concentración hepática de acetil-CoA. El aumento de este sustrato produciría un incremento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) que, al acumularse en el hepatocito, conducirían a la esteatosis. También se podría observar un aumento de triglicéridos en sangre.

Tanto la cantidad como el tipo de lípidos administrados pueden favorecer la aparición de la enfermedad hepática asociada a la NPD. Se han descrito algunos casos, sobre todo en niños, en los que una sobrecarga de lípidos (2,5-3 g/kg/d) pude producir colestasis, hipoxia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada[13]. Cavicchi y cols.[4], en un estudio de 90 pacientes con NPD durante más de 6 meses, observaron que la administración de lípidos en cantidades superiores a 1 g/kg/d, aumentaba el riesgo presentar alteraciones hepáticas; hay que reseñar que las emulsiones lipídicas utilizadas tenían un elevado contenido en ácidos grasos de la serie ω-6.

Estas emulsiones lipídicas clásicas, basadas en el aceite de soja, pueden predisponer a un aumento de la producción de metabolitos proinflamatorios derivados de los ácidos grasos ω-6 e inducir un menor aclaramiento hepático de los lípidos infundidos; además, contienen esteroles vegetales (fitosteroles) en pequeñas cantidades.

En condiciones normales, alrededor de un 5% de los esteroles vegetales de la dieta son absorbidos en el intestino, y una media de 15 mg son transportados al hígado diariamente. Sin embargo, con la NP los niveles de fitosteroles circulantes son 4 veces superiores y son transportados al hígado y a otros tejidos. Clayton y cols.[14] en un estudio en población pediátrica con 29 niños en tratamiento con NP observaron que, a mayor cantidad de fitoesteroles infundidos a través de las emulsiones lipídicas, sus niveles plasmáticos son más elevados y mayor la alteración de pruebas hepáticas. Esta relación entre niveles plasmáticos de fitosteroles y alteración de función hepática ha sido confirmada en población adulta por otros autores como Ellegard y cols.[15], Llop y cols.[16], Hallikainen y cols.[17], viéndose agravada si no existe ingestión de alimentos por vía digestiva[16].

Estudios recientes han sugerido que el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado, con alto contenido en ácidos grasos ω-3 y libres de fitosteroles, pueden ser útiles en el tratamiento de la hepatopatía asociada a NP. En experimentación animal se ha observado que estas emulsiones lipídicas no se asocian con la existencia de alteraciones en el flujo biliar e incluso pueden prevenir la litogénesis[18]. Gura y cols.[19-20] han mostrado que el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado en población infantil con hepatopatía podía revertir esta situación, normalizar los niveles de bilirrubina y mejorar la supervivencia.

Por su parte, el manganeso es un componente de la solución de oligoelementos que se incorpora a las bolsas de NP. Se ha descrito elevación de los niveles plasmáticos de este mineral cuando se administra el soporte parenteral de forma prolongada. En niños se ha observado una correlación directa entre los niveles séricos de manganeso y los de bilirrubina total; esto probablemente sea una consecuencia de la hepatopatía ya que el manganeso, al igual que otros metales, se elimina por la vía biliar y cuando aparece la colestasis se altera su salida al flujo biliar con el consiguiente aumento plasmático. Otros contaminantes presentes en las mezclas de NP como aluminio, cobre pueden también contribuir a la aparición de alteraciones en la función hepática.

2. *Déficit de nutrientes:* Los nutrientes infundidos directamente en una vía venosa son metabolizados de forma diferente que cuando se administran por vía enteral. Esto puede tener importancia ya que algunos nutrientes son sintetizados prioritariamente en el hígado a partir de precursores durante el primer paso hepático. Cuando el aporte nutricional se realiza prioritariamente por vía parenteral pueden cambiar los requerimientos nutricionales de determinados compuestos. En el caso de los *aminoácidos* se modifica, entre otras, su vía de transulfuración, especialmente de la metionina. Ésta se transamina desproporcionadamente a mercaptanos en vez de metabolizarse a colina, taurina, carnitina y cisteína, que son sustancias que desempeñan un papel importante en la movilización de las grasas.

Se ha tratado de relacionar los niveles bajos de carnitina, colina y taurina con las alteraciones de las enzimas hepáticas sin que existan resultados totalmente concluyentes hasta el momento.

La colina es un aminoácido esencial para la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y su déficit conduce a un descenso en la producción de estas moléculas, con acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, favoreciendo la aparición de esteatosis. Diversos estudios realizados hasta la fecha en humanos parecen confirmar la correlación entre los niveles bajos de colina plasmática y la elevación de las enzimas hepáticas, así como con el grado de esteatosis. Por otro lado, la administración endovenosa de este aminoácido favorece que reviertan ambas alteraciones[21]. En la actualidad no se dispone de preparados comerciales de colina y es preciso realizar más estudios que confirmen su eficacia.

La taurina es un aminoácido esencial en niños por lo que los preparados específicos para este grupo de

población suelen estar suplementados con esta sustancia. Se conjuga con el ácido litocólico y su déficit produciría por tanto ácidos biliares menos solubles, con mayor riesgo de colestasis[22-23]. El déficit de carnitina es una causa potencial de hepatopatia pues no se incluye en las fórmulas de NP y sus niveles plasmáticos descienden durante los tratamientos de larga duración. Este aminoácido es esencial para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su oxidación. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre los niveles de carnitina y la alteración de enzimas hepáticas y, además, su suplementación no mejora las alteraciones analíticas ni disminuye el grado de esteatosis.

El déficit de ácidos grasos esenciales (AGE), especialmente en pacientes con esteatorrea o en pacientes que no incluyen emulsiones lipídicas en su NP, puede ser causa de esteatosis. Un mínimo de 4-6% del total de calorías debe ser administrado en forma de lípidos para prevenir el déficit de AGE. Actualmente esta causa es infrecuente pues de forma habitual la NP contiene lípidos con cantidades suficientes de AGE.

3. *El modo de infusión* de la NPD también puede influir en el desarrollo de enfermedad hepática. El aporte continuo de la NP puede predisponer a un estado de hiperinsulinismo que favorece el acúmulo graso en el hígado. La perfusión cíclica comparada con la infusión continua durante las 24 horas ha demostrado que contribuye a disminuir las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y de bilirrubina conjugada tanto en pacientes adultos como pediátricos[24-25].

Factores relacionados con el paciente

1. *Patología de base*. La gravedad del fallo intestinal determinará el grado de dependencia de NPD. En el caso del síndrome de intestino corto, la longitud del intestino residual es un factor relacionado con la aparición de enfermedad hepática asociada a NPD. Luman y Shaffer[26], mediante un análisis multivariante, estudiaron los factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática asociada a NPD y observaron que una longitud del intestino remanente < 100 cm se asocia significativamente al riesgo de presentar colestasis. También Cavicchi y cols.[4] en su estudio observaron que los pacientes con una longitud intestinal < 50 cm tenían mayor probabilidad de desarrollar colestasis crónica.

La edad del paciente es otro factor a considerar pues estos hallazgos son más acusados en población infantil, donde se ha llegado a describir hasta un 70% de pacientes con colestasis. Este hecho puede estar relacionado con alteraciones en la circulación enterohepática de las sales biliares, con afectación del metabolismo y la excreción hepática de los ácidos biliares.

2. *Reposo digestivo*. Al disminuir el aporte por vía enteral se produce un menor estímulo para la secreción de hormonas intestinales (gastrina, motilina, secretina, polipéptido pancreático, glucagón, colecistocinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo) que condiciona una disminución de la motilidad intestinal y de la contracción de la vesícula biliar. Las asas intestinales, muchas veces dilatadas y atónicas, son más susceptibles de ser colonizadas por bacterias y producirse el fenómeno del sobrecrecimiento bacteriano con liberación de endotoxinas a la circulación portal, las cuales pueden afectar a los hepatocitos[27]. Por otra parte, ese sobrecrecimiento bacteriano puede contribuir a la aparición de colestasis favoreciendo la desconjugación de los ácidos biliares e impidiendo su posterior reabsorción. Por último, el descenso de los niveles de CCK induce una disminución en la motilidad biliar, lo que condiciona una situación de estasis biliar que predispone a la formación de barro y/o cálculos e incluso a la aparición de colecistitis.

Otros factores

La probabilidad de presentar colestasis está aumentada en los lactantes prematuros o con bajo peso, lo que sugiere una relación entre la afectación hepática y la inmadurez del hígado en estos pacientes[28]. Comparado con el niño nacido a término la circulación enterohepática de los niños prematuros está disminuida debido tanto a un descenso en la síntesis de ácidos biliares como a una reducción en su captación.

La coexistencia de procesos infecciosos de repetición (fundamentalmente sepsis por catéter o de origen abdominal) es un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad hepática, sobretodo si se trata de recién nacidos prematuros de bajo peso, en relación con la inmadurez del hígado del niño[29]. La sepsis puede causar un daño inflamatorio hepático debido a la liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias que son activadas por endotoxinas[30]. Estas citoquinas pueden alterar el funcionamiento de la membrana de los canalículos biliares con la consiguiente reducción del flujo biliar.

A todos los factores anteriores pueden añadirse otras causas reconocidas de afectación hepática como el consumo de ciertos fármacos o tóxicos como el etanol, infecciones por virus entre otros, que pueden favorecer la aparición o agravar el curso de la hepatopatía.

Alteraciones clínico-patológicas

Se pueden diferenciar cuatro patrones principales de afectación hepática: colestasis, esteatosis, esteatohepatitis y litiasis biliar. Estas alteraciones se pueden observar en un mismo sujeto y los hallazgos histológicos no siempre se correlacionan bien con las alteraciones analíticas.

Tabla II
Pruebas de función hepática en enfermedad hepatobiliar asociada a NPD

Parámetro	*Alteración*	*Comentario*
AST	Daño hepatocelular	Poco sensible y específico
ALT	Daño hepatocelular	Poco sensible y específico
FA	Colestasis	Sensible, no específico
GGT	Colestasis	Sensible, no específico
BRC	Colestasis	Principal indicador de colestasis (> 2 mg/dl)
BRNC	Hemólisis	Raramente se eleva en patología hepática de forma aislada
BRT	Colestasis	Incluye BRC y BRNC, ambas fracciones se pueden elevar en la enfermedad hepática.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: γ Glutaril Transferasa; BRC: Bilirrubina Conjugada; BRNC: Bilirrubina No Conjugada; BRT: Bilirrubina Total.

En niños la lesión predominante es la colestasis cuyo signo más precoz es la elevación de la bilirrubina junto con la alteración de la fosfatasa alcalina, transaminasas y gammaglutamiltransferasa. Aparece hasta en el 60% de los niños que precisan NPD y se relaciona fundamentalmente con la prematuridad, el bajo peso, la duración de la NPD y los episodios recurrentes de sepsis. En el estudio histológico se suelen observar tapones de bilis en los canalículos con pericolangitis y, en las fases más avanzadas, fibrosis portal progresiva[31].

En adultos el patrón más habitual es la esteatosis con infiltración grasa de los hepatocitos la cual aparece con frecuencia (40-50% de NPD prolongada) y tiende a ser reversible. Los hallazgos anatomopatológicos pueden mostrar una infiltración grasa de los hepatocitos con o sin inflamación asociada.

En ambos grupos de edad la enfermedad puede evolucionar hacia esteatohepatitis, fibrosis y/o cirrosis hepática, con hipertensión portal, esplenomegalia, coagulopatía, ascitis,... El factor pronóstico más reconocido es la cifra de bilirrubina conjugada (BRC). Diversos estudios parecen demostrar que un valor mantenido por encima de 3,5 mg/dl durante más de un mes supone una expectativa de supervivencia inferior a los 10 meses. Si la NP puede suspenderse antes que el daño hepático sea irreversible, puede esperarse una recuperación de las alteraciones hepáticas.

La litiasis biliar no es una alteración específicamente asociada a la NP a largo plazo, pues puede presentarse como complicación del síndrome de intestino corto sin NP. Puede ocurrir en los dos grupos de edad aunque en los niños es una entidad rara (2%). La falta de la estimulación enteral reduce la producción de bilis, la contractilidad de la vesícula biliar y del flujo biliar lo que favorece la formación de barro biliar y cálculos. Los pacientes adultos que reciben NPD desarrollan casi sistemáticamente barro biliar al cabo de 6-8 semanas de recibir NPD y en el transcurso del tiempo un 42% llega a formar cálculos biliares. Los cálculos se componen predominantemente de bilirrubinato cálcico. Asociada a estas afectaciones biliares se ha descrito una incidencia de colecistitis del 19% en pacientes con cálculos y del 4% en pacientes sin ellos[32]

Diagnóstico

Todos los pacientes que reciben NP deben seguir controles periódicos de función hepática. En los pacientes hospitalizados éstos serán con una frecuencia al menos semanal mientras que los pacientes en programa de NPD inicialmente deberían tener controles de función hepática mensuales[12] y posteriormente, según la evolución clínica, se podrá individualizar la frecuencia de las determinaciones analíticas[33]. Los parámetros bioquímicos recomendados se detallan en la tabla II.

Al inicio de la NPD es frecuente observar pequeñas elevaciones de las aminotransferasas sin aumento de la bilirrubina que no suelen tener transcendencia y tienden a revertir en las siguientes semanas.

Cuando la bilirrubina está elevada o se produce un aumento progresivo de las cifras de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina o γ-Glutamiltransferasa es necesario realizar otra serie de estudios para excluir otro tipo de procesos que puedan cursar con afectación hepática reversible (serología viral, Ecografia abdominal para descartar obstrucción biliar). No existe un único dato analítico o histológico que identifique selectivamente a los pacientes con enfermedad hepatobiliar asociada a la NPD, por tanto el diagnóstico clínico debe acompañarse de la exclusión de otras posibles causas. Para completar el estudio suele ser necesario la realización de una biopsia hepática para tipificar los cambios histológicos y valorar el grado de fibrosis. Recientemente una nueva técnica diagnóstica, la elastometría (fibroscan®) nos permite determinar el grado de fibrosis hepática evaluando, por medio de ultrasonografía, la elasticidad del tejido hepático evitando en algunas ocasiones la realización de técnicas invasivas[34].

La elevación sostenida de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben NPD, suele ser indicativa de colestasis crónica. Ésta se define como la elevación 1,5 veces el límite superior de la normalidad de los niveles séricos de dos de los siguientes parámetros: gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina conjugada de forma persistente durante al menos 6 meses[4,22]. El principal marcador de colestasis es el va-

Tabla III
Clasificación evolutiva de la hepatopatía asociada a NPD

	Fase precoz	*Fase establecida*	*Fase terminal*
FA/γGT	> 1,5 veces por encima del límite superior Mantenida 6 semanas en niños o 6 meses en adultos	> 1,5 veces por encima del límite superior	> 3 veces por encima del límite superior
BRC	< 1,5 g/l	1,5-3 g/l	> 3 g/l
Ecografía	Aspecto ecogénico	Groseramente ecogénico Bazo aumentado Barro/litiasis biliar	
Biopsia	25% esteatosis 50% cambios fibróticos	> 25% esteatosis > 50% fibrosis	Hígado graso con áreas de fibrosis intensa No se suele asociar cirrosis generalizada
Otros			INR > 1,5 Ascitis Varices esofágicas Hiperesplenismo

FA: Fosfatasa Alcalina; γGT: gammaglutamiltransferasa; BRC: Bilirrubina Conjugada; INR: International Normalized Ratio.

lor de BRC ya que sus niveles elevados reflejan una reducción del flujo biliar y si está por encima de 2 mg/dL se considera como un dato significativo de colestasis. Además, la elevación progresiva y mantenida se ha confirmado como un indicador pronóstico prediciendo la severidad de la afectación hepática y la mortalidad. También es el parámetro más útil para valorar el momento de remitir al paciente a un centro de referencia para valorar realizar transplante intestinal y se ha sugerido que un valor de bilirrubina conjugada > 3 mg/dL mantenido durante más de tres meses (después de haber ajustado la composición de la NP e implementado el aporte enteral) es el criterio fundamental de derivación.

Los niveles de enzimas hepáticas son de poco valor pronóstico ya que en estadios avanzados el parénquima hepático está disminuido, condicionando una menor liberación de estas moléculas.

En el X Simposio Internacional de Transplante de Intestino Delgado celebrado en 2007 en Los Ángeles y publicado al año siguiente en Tansplantation[35] se definen 3 fases evolutivas de la hepatopatía asociada a NP prolongada, en la que incluyen no solo criterios analíticos, sino también de exploraciones complementarias (ecografía, biopsia hepática) y que quedan reflejados en la tabla III.

Prevención y tratamiento

Cuando la enfermedad hepática alcanza una fase avanzada hay pocas posibilidades terapéuticas y el transplante combinado de hígado e intestino puede ser la única opción. Esto hace necesario disponer de protocolos de actuación que permitan extremar los cuidados para prevenir o retrasar la aparición de alteraciones hepáticas y, por otro lado, que ayuden a detectar precozmente estas alteraciones iniciales para poder implementar todas las medidas terapéuticas en las fases precoces cuando aún se pueda revertir el daño tisular (tabla IV).

La administración de pequeñas cantidades de alimentos o de fórmulas enterales pueden ser de gran utilidad

Tabla IV
Tratamiento de la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral domiciliaria

1. *Estimular la ingesta oral*
   - Considerar el uso de Nutrición Enteral
   - Valorar cirugía de alargamiento intestinal
   - Fármacos en experimentación (teduglutide)
2. *Ajustar el aporte energético por vía parenteral*
   - Glucosa < 5 g/kg/día
   - Lípidos < 1 g/kg/día
3. *Valorar tipo de emulsión lipídica*
   - Evitar emulsiones basadas únicamente en aceite de soja.
   - Considerar el uso de preparados enriquecidos en acidos grasos ω3.
4. *Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano*
5. *Prevención y tratamiento precoz de los procesos infecciosos*
6. *Fármacos*
   - Ácido ursodesoxicólico
   - CCK
7. *Trasplante intestinal*

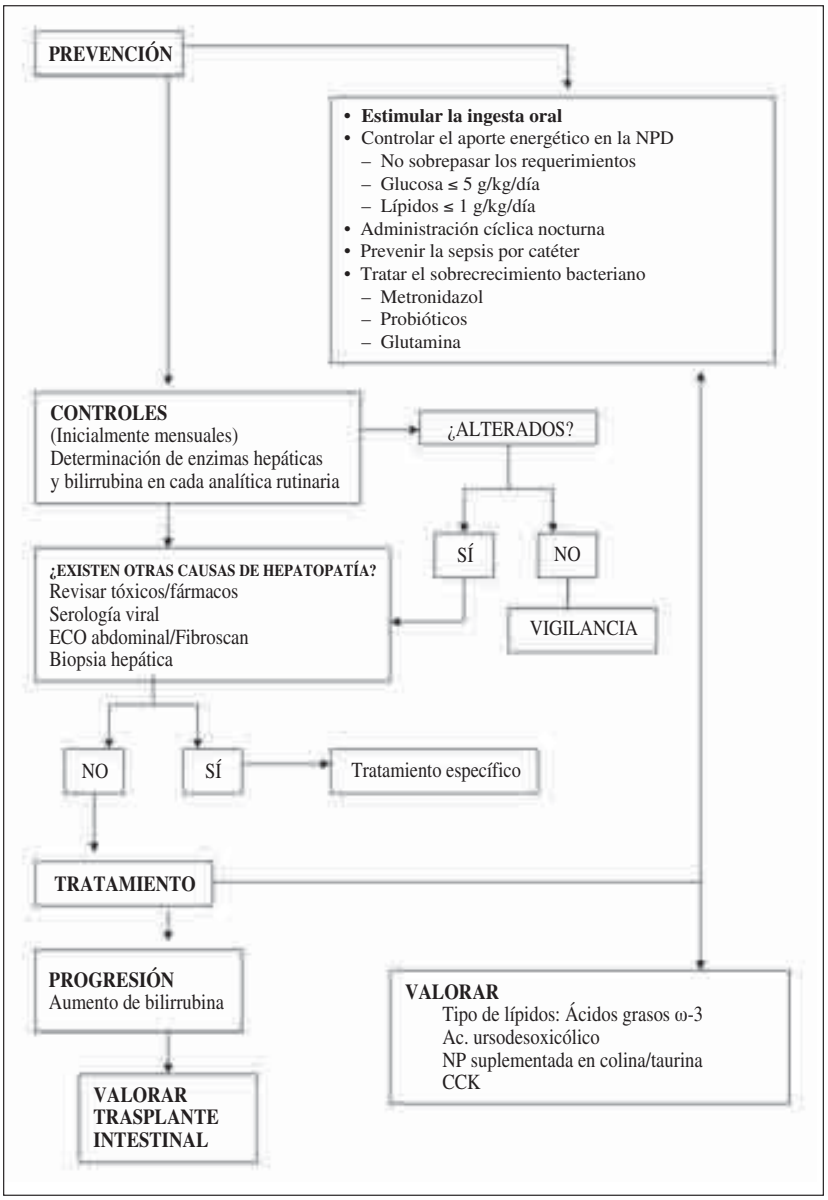


Fig. 1.—Algoritmo de manejo de la enfermedad hepatobiliar en NPD.

para promover la circulación enterohepática de los ácidos biliares, por lo que se debe forzar la utilización del tubo digestivo, bien sea por vía oral o enteral. Con todo ello se estimula la secreción enzimática y hormonal del tubo digestivo y se conserva, al menos parcialmente, el metabolismo fisiológico de los nutrientes.

Se han utilizado determinados fármacos, como la hormona de crecimiento o el glucagón, para favorecer la rehabilitación intestinal, con resultados controvertidos. Actualmente se están realizando estudios con Teduglutide, un análogo del GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) con resultados prometedores ya que se consigue un aumento en la absorción de grasa e hidratos de carbono y disminución de las pérdidas fecales[36].

La cirugía de alargamiento intestinal se puede plantear en pacientes con intestino residual muy escaso o cuando existen complicaciones asociadas al uso de la NPD, con el fin de evitar o retrasar la necesidad del transplante intestinal. Las técnicas más habituales son el alargamiento intestinal longitudinal de Bianchi y más recientemente se ha introducido la enteroplastia transversa seriada; ambas muestran resultados similares en cuanto al porcentaje de pacientes que pueden prescindir de NPD (39-57%) y en cuanto a morbilidad[37].

Es importante ajustar el aporte de nutrientes por vía venosa para evitar la sobrealimentación reduciendo si es preciso la cantidad de glucosa (< 5g/kg/día) y de lípidos (<1g/kg/día) a la par que, si es posible, se aumenta el aporte por vía digestiva[38].

La administración de suplementos de taurina o de colina está todavía en fase experimental, con datos contradictorios respecto a su efecto beneficioso.

Las emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado (Omegaven®) utilizadas en sustitución de las habituales basadas en aceite de soja se están comenzando a emplear con éxito en población infantil con enfermedad hepática asociada al uso de NP, consiguiendo la reversión de la colestasis en un porcentaje importante de los casos sin objetivar efectos secundarios destacables. Aunque existen aún pocos estudios, los resultados tan prometedores observados hacen que se considere esta medida en primera línea de tratamiento en el niño con hepatopatía establecida[19,39]. Dado que contienen un 0,7-1,7% de ácido linoleico algunos autores consideran que podrían ser la fuente exclusiva de aporte lipídico sin producir deficiencia de ácidos grasos esenciales[40-43]. De hecho, el primer uso clínico reflejado en la literatura médica de este preparado fue en un niño con alergia a los productos derivados de la soja consiguiendo revertir el estado de deficiencia de dichos ácidos grasos[20]. Otros autores optan por combinar el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja y de pescado al 50% argumentando que así se previene el déficit de ácidos grasos esenciales y además permite aumentar el aporte calórico global[44]. En esta revisión no hemos encontrado ninguna publicación en la que se utilizaran las nuevas emulsiones lipídicas que combinan aceite de pescado con otro tipo de grasas como SMOFlipid® o Lipoplus® y que por su composición podrían resultar atractivas para el tratamiento de la hepatopatía asociada a la NPD. Tampoco disponemos de información sobre el uso de preparados con mezclas de ácidos grasos de cadena larga (LCT) y media (MCT). Las emulsiones lipídicas basadas en aceite de oliva (Clinoleic®) se están comenzando a utilizar en pacientes con NPD con buenos resultados[45-47], incluso se ha publicado el caso de un paciente adulto que ha experimentado regresión de una hepatopatía severa con el uso de esta emulsión[48].

A la vista de todo lo anterior, queda, por tanto, pendiente de definir la relación óptima ω-6/ω-3 que se debe aportar y tampoco está claro el papel que puede jugar el uso de estos preparados en la población adulta, pero, por los conocimientos actuales lo que si parece recomendable es no utilizar emulsiones lipídicas a base de aceite de soja exclusivamente[49].

En fechas recientes se acaban de publicar los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en Boston[50] para determinar el posible beneficio del uso en monoterapia de las emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado en la prevención de la hepatopatia asociada a NP en niños. Los resultados muestran una reducción de la mortalidad y la reversión de la colestasis en el 50% de los niños tratados con emulsiones lipídicas de estas características respecto a un 5% de los controles que recibieron emulsiones con aceite de soja.

Los protocolos de manejo de la vía central deben ser seguidos estrictamente tanto en el medio hospitalario como en el domicilio, extremando las medidas de asepsia para prevenir los episodios de sepsis relacionados con el catéter[51]. Los procesos infecciosos que ocurran deben ser tratados precoz y agresivamente tomando posteriormente las medidas adecuadas para prevenir recurrencias. En pacientes con episodios repetidos de sepsis por catéter puede ser de utilidad la técnica del sellado diario del catéter con taurolidina, una nueva solución antiséptica que en una serie publicada ha contribuido a disminuir drásticamente el número de infecciones por catéter en esta población[52].

Cuando existe la sospecha de un posible sobrecrecimiento bacteriano la administración oral de antibióticos es más eficaz que la terapia endovenosa ya que el objetivo del tratamiento está en la luz intestinal. La pauta antibiótica en principio estará dirigida hacia las bacterias anaerobias que componen la flora colónica normal (metronidazol, gentamicina o neomicina, ciprofloxacino, doxiciclina). El tratamiento es empírico y el metronidazol suele ser la primera elección por su cobertura sobre anaerobios (250 mg/8 h durante 10-14 días). Si no fuera eficaz se podría ensayar con otro antibiótico. Si el paciente responde al tratamiento, además de la mejoría directa sobre la funcionalidad hepática y la desaparición de la clínica digestiva (meteorismo, dolor abdominal, diarrea) puede mejorar la ingesta oral lo que revierte también en una mayor protección hepática.

Para prevenir la reaparición del sobrecrecimiento bacteriano es aconsejable evitar el uso de inhibidores de la secreción gástrica, disminuir el consumo de alimentos que contengan azúcares simples y se puede valorar asociar probióticos (*Sacaromyces Boulardii*) o suplementos de glutamina que pueden contribuir a aumentar la producción de IgA por parte de las células de la lámina propia.

Son pocos los estudios realizados en humanos que utilicen el ácido ursodesoxicólico en el tratamiento de la hepatopatía asociada a la NPD. En dosis de 15-30 mg/kg/día puede producir una disminución de la ictericia y la hepatoesplenomegalia a partir del aumento del pool de ácidos biliares hidrofílicos no hepatotóxicos.

La administración de CCK, en dosis de 50 ng/kg/día por vía intravenosa consigue una disminución significativa del barro biliar y un mejor vaciamiento de la vesícula biliar. Sin embargo, su uso no debe ser indiscriminado, ya que se ha descrito la presencia de leucopenia, nauseas y colecistitis como efectos secundarios.

Cuando la hepatopatía se encuentra en fase avanzada se debe considerar la opción del transplante intestinal[53-54]. El uso exclusivo de las cifras de bilirrubina conjugada para predecir el fallo hepático irreversible,

a pesar de su alta sensibilidad y especificidad, se correlaciona con un estadio avanzado de la enfermedad y el futuro transplante puede verse comprometido. Putchakayala et al.[55] proponen el uso en adultos de la puntuación MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) asociado a la medición de la proteína C reactiva para definir el momento de referir a un centro especializado en transplante.

Teniendo en cuenta que el transplante intestinal aislado, cuando la hepatopatía no está todavía muy evolucionada, puede favorecer la regresión del fallo hepático[56] y que el transplante combinado hepático-intestinal condiciona una mortalidad muy superior al transplante aislado tanto en lista de espera (90% *vs* 6%) como tras la intervención (40% *vs* 19% al año)[57] es fundamental no diferir la derivación del paciente a un centro especializado en transplante intestinal[58-59] cuando se objetiva la progresión de la afectación hepática.

Referencias

1. Van Gossum A. Home parenteral nutrition in adults. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 255-260.
2. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124: 1651-1661.
3. Chan S, McCowen KC, Bistrian BR, et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126: 28-33.
4. Cavicchi M, Beau P, Creen P, Degott C et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-532.
5. Wiles A, Woodward JM. Recent avances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Metab Care* 2009; 12: 265-272.
6. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL et al. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN* 2006; 30: 202-208.
7. Lloyd DAJ, Zabron AA, Gabe SM. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: prevalence and predisposing factors. *Alim Pharmacol Ther* 2008; 27: 552-60.
8. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition* 1998; 14: 153-157.
9. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M et al. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long- term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 131-137.
10. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P et al. Long term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *JPGN* 2007; 44: 347-353.
11. Moran JM, Salas J, Maciá M. ¿Qué sucede en el hígado durante la ción artificial?
12. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 279-290.
13. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F et al. Role of lipid emulsions in cholesasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN* 2000; 24: 345-50.
14. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14: 158-64.
15. Ellegard L, Svenesson A, Bossevs I. High serum phytosterols levels in short bowel patients on parenteral nutrition support. *Clin Nutr* 2005; 24: 415-420.
16. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease developement. *Nutrition* 2008; 24: 1145-1152.
17. Hallikainen M, Huikko L, Kontra K et al. Effect of parenteral serum plant sterols on liver enzymes and cholesterol metabolism in a patient with short bowel syndrome. *NCP* 2008; 23: 429-35.
18. Alwayn IP, Gura K, Nose V, Zausche B, Javid P, Garza J et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr-Res* 2005; 57(3): 445-52.
19. Gura KM, Lee S, Valim C et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral Nutrition associated liver disease. *Pediatrics* 2008; 121: e678-e686.
20. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ et al. Use of a fish oil based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005; 24: 839-847.
21. Buchman AL, Marvin EA, Sohel M et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement- a placebo controlled trial. *J Paren Enter Nutr* 2001; 25: 260-268.
22. Buchman AL. Hepatobiliary complications of parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: S106-S111.
23. Henkel AS, Buchman AL. Preservation of liver function in intestinal failure patients treated with long-term total parenteral nutrition. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 251-255.
24. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002; 22:188-211.
25. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1347-1350.
26. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 337-43.
27. O'Keefe SF. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 67S-69S.
28. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64: 342-347.
29. Hermans D, Talbotec C, Lacaille F. Early central Catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *JPGN* 2007; 44: 459-463.
30. Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008; 23: 25-33.
31. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130: 70S-77S.
32. Kwuan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8:893-913.
33. Gómez Enterría P, Laborda L. Preparación, métodos y pautas de administración de la NPD. seguimientode los pacientes. Educación a pacientes y cuidadores. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 18-24.
34. Arrese M. Evaluación de la fibrosis hepática en la práctica clínica: conceptos actuales y perspectivas. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 260-264.
35. Beath S, Pironi L, Gabe S. Collaborative Strategies to Reduce Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Intestinal Failure Including Those Who Are Referred for Small Bowel Transplantation**.** *Transplantation* 2008; 85 (10): 1378-1384.
36. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54: 1224-1231.
37. Sudan D. Advances in the nontransplant medical and surgical management of intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 274-279.
38. Cuerda MC. Complicaciones de la NPD. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 13-1710 bis- Moran JM, Salas J, Maciá M. ¿Qué sucede en el hígado durante la nutrición artificial?

39. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB et al. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 209-215.
40. Meijer VE, Gura KM, Meisel JA et al. Parenteral fish oil as monotherapy for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 123-124.
41. Strijbosch RA, Lee S, Arsenault DA et al. Fish oil prevents essential fatty acid deficiency and enhances growth: clinical and biochemical implications. *Metabolism* 2008; 57: 698-707.
42. Meijer VE, Gura KM, Le HD, et al. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN* July 1, 2009 doi: 10.1177/0148607109332773.
43. De MeijerVE, Gura KM, Le HD et al. Fish oil-based lípido emulsions prevente and reverse parenteral nutrition liver disease: the Boston experience. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 541-7.
44. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. *Pediatr Surg Int* 2008. 24: 773-778.
45. Goulet O, de Potter S, Antébi H et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-45.
46. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Alim Pharmacol Ther* 2005; 21: 445-54.
47. Sala-Vila A, BarbosaVM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 165-174.
48. Reimund JM, Arondel Y, Joly F et al. Potencial usefulnes of olive oil-based lipid emulsions in selected situations of home parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Nutr* 2004; 23: 1418-1425.
49. Moreno JM Composición de las fórmulas de NPD. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 8-12.
50. Puder M, Valim C, Meisel JA et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395-402.
51. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 26: 23-46.
52. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 2005; 24 (3): 462-5.
53. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral Nutrition associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine-liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 9-19.
54. Compher C. Adult intestinal failure and indications for transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 201-206.
55. Putchakayala K, Polensky S, Fitzhugh J et al. An evaluation of model for end-stage liver disease and serum C-reactive protein as prognostic markers in intestinal failure patients on parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 55-61.
56. Fiel MI, Sauter B, Wu HS. Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2008; 6: 926-933.
57. Pironi L, Forbes, A, Joly F et al. Survival of patients identificied as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology* 2008; 135: 61-71.
58. Pinna AD, Spaggiari M, Lauro A. Is there a role for "acute" or "preemtive" intestinal transplantation? *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 261-264.
59. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, et al. Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 876-892.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):589-593
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Increased resting energy expenditure by fat-free mass in children and teenagers with constitutional leanness

J. M. Marugán de Miguelsanz[1], M.ª P. Redondo del Río[2], M. Alonso-Franch[2], C. Calvo Romero[1] and M.ª del C. Torres Hinojal[3]

[1]Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. [2]Departamento de Pediatría y Nutrición. Facultad de Medicina de Valladolid. [3]Pediatra de Atención Primaria. Valladolid. España.

Abstract

Background/objectives: **To compare the resting energy expenditure (REE) and the REE/Fat-free-mass (FFM) quotient in children with constitutional leanness (CL) and children with normal body weight, and to describe the within-family clustering of CL.**

Subjects/methods: **We have studied 18 children and teenagers with CL, 10 girls and 8 boys, and 18 gender and age matched normal controls, with the same pubertal stage. All were recruited from the outpatient pediatric clinic nutrition unit. None of the children with CL showed symptoms of chronic illness, they had normal laboratory results, they had a normal caloric food intake, and they did not agree with the DSM-IV-TR criteria for anorexia nervosa. We describe the body mass index (BMI) of children and their parents. The children were classified according to Cole's recently published BMI cut-offs for thinness: under 18.5 points in CL group, stable at least in the last year, and between 18.5 and 25 cutt-offs in the control group. The body composition was calculated by anthropometric methods (skinfold thickness measurements). In addition REE was measured using fasting indirect calorimetry.**

Results: **The CL group had a higher mean percentage of FFM, and a mean FM significantly less, relative to controls ($p < 0.001$). The average absolute REE was significantly lower in the CL group (1,106.55 ± 240.72 kcal) than the control group (1,353.33 ± 270.01 kcal/día) ($p < 0.01$). However, the REE adjusted for FFM showed a mean significantly greater in the CL group (41.39 ± 2.26 kcal/kg FFM) (Mean confidence interval (CI) 95 %: 40.33-42.45) than the controls (37.37 ± 3.06 kcal/kg FFM) (Mean CI 95 %: 35.93-38.81) ($p < 0.001$). Finally, in the family study, the mean BMI of fathers of CL group was significantly lower ($p < 0.01$), but there were not any differences in the mean BMI of mothers. Among parents with BMI known, 8 of 35 parents of CL group**

Correspondence: J. M. Marugán de Miguelsanz.
Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
C/ Concepción 1, 4º A.
47003 Valladolid.
E-mail: jmmarugan@telefonica.net

Recibido: 21-XI-2010.
Aceptado: 28-XI-2010.

INCREMENTO DEL GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO POR MASA LIBRE DE GRASA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DELGADEZ CONSTITUCIONAL

Resumen

Objetivos: **Comparar el gasto energético en reposo (GER) y el cociente GER/masa libre de grasa (MLG) entre niños con delgadez constitucional (CL) y niños con peso normal, y describir la agregación familiar de la DC.**

Material y métodos: **Hemos estudiados 18 niños y adolescentes con DC, 10 niñas y 8 niños, y 18 controles pareados con aquellos por edad, sexo y mismo estadío puberal. Todos fueron captados en la consulta externa de la Unidad de Nutrición clínica infantil. Ninguno de los niños con DC mostraba síntomas de enfermedad crónica, todos presentaban hallazgos de laboratorio normales, tuvieron una ingesta calórica normal, y no cumplieron en ningún caso criterios de anorexia nerviosa según la DSM-IV-TR. Se describe el índice de masa corporal (IMC) de los niños y de sus padres. Los niños fueron clasificados según los puntos de corte de IMC para definición de delgadez recientemente publicados por Cole: inferior al punto 18.5 en el grupo de DC, estable durante al menos un año, y entre los puntos de corte 18.5 y 25 en el grupo control. La composición corporal fue calculada por métodos antropométricos (medida de pliegues cutáneos). Además, el GER fue determinado mediante calorimetría indirecta en ayunas.**

Resultados: **El grupo de DC tuvo un porcentaje de MLG medio mayor, y una masa grasa (MG) media significativamente menor, en relación con los controles ($p < 0,001$). El GER absoluto medio fue significativamente más bajo en el grupo con DC (1.106,5 ± 240,72 kcal) que en el grupo control (1.353,3 ± 270,01 kcal/día) ($p < 0,01$). Sin embargo, el GER ajustado por MLG mostró una media significativamente mayor en el grupo de DC (41,39 ± 2,26 kcal/kg MLG) (Intervalo de confianza (IC) de la media al 95%: 40,33-42,45) que en los controles (37,37 ± 3.06 kcal/kg MLG) (CI 95%: 35,93-38,81) ($p < 0,001$). Finalmente, en el estudio familiar, el IMC medio de los padres del grupo con DC fue significativamente más bajo ($p < 0,01$), pero no hubo ninguna diferencia entre el IMC de las madres. Entre los padres con IMC conocido, 8/35 padres del grupo con DC presentaron un IMC menor de 18,5, por sólo 2/36 padres del grupo control ($p < 0.05$).**

had an BMI lower 18.5, and only 2 of 36 parents in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions: **This increased energy expenditure-to-FFM ratio differentiates between CL and controls. These metabolic differences are probably genetically determined.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:589-593)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5146

Key words: *Resting energy expenditure. Fat-free mass. Constitutional leanness. Children. Teenagers.*

Conclusiones: **El incremento en el GER por MLG diferencia niños con DC de controles. Estas diferencias metabólicas podrían estar determinadas genéticamente.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:589-593)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5146

Palabras clave: *Gasto energético en reposo. Masa libre de grasa. Delgadez constitucional. Niños. Adolescentes.*

Introduction

Despite the obesity trend in developed countries, some individuals usually maintain low weight for many years.[1] Constitutional leanness (CL) is generally defined as a thinness not secondary to organic disease or anorexia nervosa. Body weight and body mass index (BMI) have always been in the lower percentiles for age and gender, without any hormonal abnormality.[2] The mechanisms underlying the development and maintenance of this condition remain unknown,[3] but seem to have a common familial aggregation.[4]

Little is known nor has been written about the characteristics of persistently thin individuals, despite the frequency of this condition.[1] The recent development of new growth charts in different countries, using the pattern of children of today, shows overweight and obesity prevalence has decreased and that thinness has increased, although this prevalence depends on the references used.[5,6]

The BMI is the most widely used weight/height index since the 60's. International BMI cut-offs to assess overweight and obesity in adults and more recently in children, were developed previously, but the concept of thinness in children was not clearly established. However, the published references of Cole et al. for this condition, available since 2007,[7] based on data from six countries, are useful for comparative studies, and they also establish three degrees of thinness below the cut-off 18.5.[5]

The body weight regulation is carried out by different factors, but a negative energy balance may lead to weight loss and growth delay. In this sense, several hypotheses have been established to try to explain the CL. An abnormality in food intake control, a high level of physical activity, or a constitutional increase in resting energy expenditure (REE) may be involved.[3,8]

Regarding this matter, REE is the largest component of metabolic rate in children, and contributes to about two-thirds (60-70%) of the total daily energy expenditure;[9] the remaining third is the sum of that related to physical activity, thermogenesis, and growth.[10] Up to 80% of the variance in energy intake and energy expenditure is explained by body composition.[11] Fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) are both determinants of REE, but the contribution of lean mass to REE is three to five times greater per kg than fat mass, and there is a good correlation between REE and lean mass.[8,12] However, there may be differences in the REE of individuals with similar characteristics of age, gender and lean body mass, which can reach up to 30%.[13] Therefore, similar people require different energy intake to maintain body weight.

It the obese, a lower resting metabolic rate adjusted for fat-free mass with respect to the control group has been observed,[14] which is considered a risk factor for weight gain and obesity.[15] However, in other cases no differences were found either in children[9] or young women,[15] among the obese and the non-obese also adjusting REE for FFM.

Several studies, all performed on young adult women with CL, show a higher REE, when corrected for FFM, than in control subjects.[2,3,16] The only study conducted on children does not confirm these findings, and found a decrease in REE adjusted for FFM. The authors conclude that children with CL have a low resting metabolic rate, probably adaptive.[8]

The objective of our study was to compare the resting energy expenditure (REE) and the REE/FFM quotient in children and teenagers with CL and children with normal body weight, taking advantage of recent international references for thinness, and to describe the within-family clustering of constitutional leanness.

Material and methods

In this observational cross-sectional study, we have studied 18 children with CL, 10 girls and 8 boys, and 18 gender and age matched normal controls, with the same pubertal stage (Tanner).[17] All patients and controls were caucasian subjects, and they were recruited from the outpatient pediatric clinic nutrition unit.

The children with CL, all of whom wished to gain weight, were selected from patients evaluated for thinness. The evaluation included a detailed medical history and physical examination and the following additional tests: basic laboratory tests (erythrocyte, leukocyte and platelet counts; plasma hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, and routine biochemical studies), always

including thyroid hormones and IgG/IgA antigliadin and IgA tissue transglutaminase antibodies determination. None of the children with CL showed symptoms of chronic illness, they had normal laboratory results, they had a normal caloric food intake (above the 80% of RDA for their age, in a three day prospective survey, including one at the weekend), and they did not agree with the DSM-IV-TR criteria for anorexia nervosa (refusal to maintain body weight at or above a minimally normal weight for age and height; intense fear of gaining weight or becoming fat, even though underweight; disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced, and finally, in postmenarcheal females, amenorrhea, with the absence of at least three consecutive menstrual cycles).[18]

Anthropometric measurements of both children and their parents, were always carried out in the same clinic office, using standard techniques. We describe the weight, height and body mass index (BMI) of children and their parents. BMI was defined as the ratio weight/height^2 (in kg/m^2). The children were classified according to Cole's recently published BMI cut-offs for thinness: under 18.5 points in CL group, stable at least in the last year, and between 18.5 and 25 cutt-offs in the control group.[7]

The body composition was calculated by anthropometric methods (skinfold thickness measurements to determine the subcutaneous fat layer, using a Holtain Skinfold Caliper), at the biceps, triceps, subscapular and suprailiac sites. All skinfold thickness measurements were done in triplicate by the same person. Fat-free mass and fat mass were first calculated using the Brook formula up to the age of 11, and Durnin and Womersley formula for those over 12 years.[19,20] Once body density is obtained, the body fat percentage is determined by applying the Siri equation, based on the two compartment model.[21]

In addition REE was measured using fasting indirect calorimetry with a canopy system (Deltatrac calorimeter), in standardized conditions, lying down on a bed, in a quiet environment. Oxygen consumption (VO2) and carbon dioxide production (VCO2) were continuously recorded for at least 30 minutes, using an open-circuit indirect calorimeter.

Statistical analyses. All results are expressed as mean and standard deviation (SD). The Student t test was carried out for between-groups comparison of means, after checking normal distribution of variables (Kolmogorov-Smirnov test), and for qualitative variables we used the Chi-square test, by SPSS software (v. 15). Informed consent was obtained from parents of all patients and controls before their participation.

Results

We have studied 18 children, 10 girls and 8 boys, with CL (6.8-19 years), with an average age of 12.29 ± 2.63 years (6.8-19 y), and 18 gender, age and pubertal stage matched normal controls, with an average age of 12.54 ± 2.24 years (8-17 y). Their characteristics are summarized in table I.

Obviously, there was no difference between groups in mean age (about 12 years-old), sex or mean height, among children with CL and the control group chosen matched with that.

However, there was a significant difference in weight and BMI, which were obviously lower in the group with CL. The children with CL had a BMI cut-off between 17-18.5 in 6 cases, 16-17 in 9 cases, and lower than 16 in 3 cases. All control children were among those cut-offs 18.5 and 25 for their age and sex.

The CL group had a higher mean percentage of FFM, and a mean FM significantly less, relative to controls ($p < 0.001$).

With regard to the study of the basal metabolic rate by indirect calorimetry, the average absolute REE was significantly lower in the CL group (1,106.5 ± 240.72 kcal) than the control group (1,353.3 ± 270.0 kcal/día) ($p < 0.01$). However, the REE adjusted for FFM showed a mean significantly greater in the CL group (41.39 ± 2.26 kcal/kg FFM) (Mean confidence interval (CI) 95%: 40.33-42.45) than the controls (37.37 ± 3.08 kcal/kg FFM) (Mean CI 95%: 35.93-38.81) ($p < 0.001$).

Finally, in the family study, the mean BMI of fathers of CL group was significantly lower ($p < 0.01$), but there were not any differences in the mean BMI of mothers. Among parents with BMI known, 8 of 35 par-

Table I
Physical characterisics of patients with CL and controls

	Total	*Age (y)*	*Height (cm)*	*Weight (kg)*	*BMI kg/m²*	*FFM kg*	*FFM %*	*FM kg*	*REE kcal*	*REE/ kg FFM*
CL	x	12.29	146.65	31.28	14.23	26.93	86.48	4.35	1,106.5	41.39
	SD	2.63	15.41	8.09	1.02	6.57	3.31	1.84	240.72	2.26
Controls	x	12.54	155.62	47.36	19.16	36.54	77.79	10.93	1,353.3	37.37
	SD	2.24	13.15	11.73	2.32	7.92	6.05	4.56	270.0	3.06
P		**0.76**	**0.069**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**< 0.001**	**0.007**	**< 0.001**

Abbreviations: CL: Constitutional Leanness; BMI: Body Mass Index; FFM: Fat-Free-Mass; FM: Fat Mass; REE: Resting Energy Expenditure; X: Mean; SD: Standard Deviation.

Table II
Within-family clustering of constitutional leanness

		BMI fathers	*BMI mothers*	*Fathers with BMI < 18.5*	*Mothers with BMI < 18.5*	*Total parents BMI < 18.5*
CL	X	21.26	20.92	3/17	5/18	8/35
	SD	2.13	2.19			
Controls	X	25.36	22.16	1/18	1/18	2/36
	SD	3.85	2.79			
P		**0.001**	0.232			**0.046**

Abbreviations: CL: Constitutional Leanness; BMI: Body Mass Index; X: mean; SD: Standard Deviation.

ents of CL group had an BMI lower 18.5 (3 fathers and 5 mothers), and only 2 of 36 parents in the control group (1 father, 1 mother) (p = 0.046) (table II).

Discussion

The recently published references on thinness, based on a large historical sample of nationally representative surveys of six countries (Brazil, United Kingdom, Hong Kong, The Netherlands, Singapore and the United States), have allowed us to gain some universal criteria for the same.[7] Curves were defined based on BMI < 18.5, 17 and 16 at the age of 18 y, providing definitions of thinness grades 1, 2, and 3 in children and adolescents consistent with the World Health Organization adult definitions. The cut-off 17 gave mean BMI close to a z score of -2.

The proposed cut-off points may help to provide a better distinction between different grades of undernutrition, specially for comparative studies of the prevalence rates of thinness in children and teenagers, rather than as standards for recommended body mass index by age and sex in each country.[22] We have used the cut-off 18.5 as criteria for inclusion in our study of children with CL.

Constitutional leanness seems a non-pathological condition, and some authors believe that persistent thinness appears to be associated with greater well-being,[1] even with better health indicators.[23] However, it has been reported that young women with CL present bone mineral density significantly lower than in controls (like patients with anorexia nervosa),[24,25] and a level of oxidative stress in prepubertal children with CL similar to the obese was found.[26]

Among other possible mechanisms, it has been proposed that an increase in REE could be involved in the CL.[3,8] For example, fasting REE is depressed in patients with anorexia nervosa for an adaptation mechanism,[27] but it is higher in obese subjects.[3,28] However, it seems more useful to express the REE in terms of free-fat mass. Most studies in this area do not find differences, with similar values of REE expressed per kg FFM between obese and non-obese subjects,[9,15,29-33] and there is only some communication that reports a lower REE adjusted for FFM in obese patients.[14]

However, in constitutional thinness, several studies found a significantly higher REE when corrected for kg of FFM than in control subjects,[2,3,16] although the only carried out on children does not confirm these findings.[8] In our study, absolute REE was significantly lower in the CL group than the controls. However, REE/kg FFM ratio was greater in the CL than the control group, in keeping with most of the previous reports. This increased energy expenditure-to-FFM ratio differentiates between CL and controls, and could account for the resistance to weight gain observed in this condition.[2]

Marra et al. report similar findings to ours in young women with CL, but also they find that fidgeting, or spontaneous muscle contractions, was significantly increased in comparison to the obese and controls, and this can significantly increase energy expenditure above standard levels.[3] The three main components of energy expenditure are resting metabolic rate, the thermic effect of food, and activity thermogenesis, that usually accounts for 10-15% of daily energy expenditure, including the latter exercise related and non-exercise related activity thermogenesis (NEAT).[34] NEAT is a significant component of energy balance, and these authors believe that increased fidgeting represents a facilitating factor for thinness and appears to be a biological marker of constitutional leanness.[3]

These metabolic differences observed in CL subjects with regard to the controls are probably genetically determined.[27,35,36] In fact, within-family clustering, both of obesity and CL, is common,[4] as we have noted in our study, despite the small sample size. Genetic studies of thinness or obesity resistance could complement the genetic advances in obesity.[37]

References

1. Slof R, Mazzeo S, Bulik CM. Characteristics of women with persistent thinness. *Obes Res* 2003; 11 (8): 971-7.
2. Bossu C, Galusca B, Normand S, Germain N, Collet P, Frere D, Lang F, Laville M, Estour B. Energy expenditure adjusted for body composition differentiates constitutional thinness from

both normal subjects and anorexia nervosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 (1): E132-7.
3. Marra M, Pasanisi F, Montagnese C, De Filippo E, De Caprio C, de Magistris L, Contaldo F. BMR variability in women of different weight. *Clin Nutr* 2007; 26 (5): 567-72.
4. Laskarzewski PM, Khoury P, Morrison JA, Kelly K, Mellies MJ, Glueck CJ. Familial obesity and leanness. *Int J Obes* 1983; 7: 505-527.
5. Lazzeri G, Rossi S, Pammolli A, Pilato V, Pozzi T, Giacchi MV. Underweight and overweight among children and adolescents in Tuscany (Italy). Prevalence and short-term trends. *J Prev Med Syg* 2008; 49 (1): 13-21.
6. Baya Botti A, Pérez-Cueto FJ, Vasquez Monllor PA, Kolsteren PW. International BMI-for-age references underestimate thinness and overestimate overweight and obesity in bolivian adolescents. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 428-436.
7. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cutt offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335 (7612): 194.
8. Tounian P, Dumas C, Veinberg F, Girardet JP. Resting energy expenditure and substrate utilisation rate in children with constitutional leanness or obesity. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 353-7.
9. Rodríguez G, Moreno LA, Sarría A, Pineda I, Fleta J, Pérez-González JM, Bueno M. Determinants of resting energy expenditure in obese and non-obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2002; 58 (1): 9-15.
10. Goran MI, Carpentier WH, McGloin A, Johnson R, Hardin JM, Weinsier RL. Energy expenditure in children of lean and obese parents. *Am J Physiol* 1995; 268: E917-E924.
11. Müller MJ, Bosy-Westphal A, Later W, Haas V, Heller M. Functional body composition: insights into the regulation of energy metabolism and some clinical applications. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (9): 1045-56.
12. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986; 78: 1568-78.
13. Molnár D, Schutz Y. The effect of obesity, age, puberty and gender on resting metabolic rate in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (5): 376-81.
14. Buscemi S, Verga S, Caimi G, Cerasola G. A low resting metabolic rate is associated with metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2007; 26 (6): 806-9.
15. Johannsen DL, Welk GJ, Sharp RL, Flakoll PJ. Differences in daily energy expenditure in lean and obese women: the role of posture allocation. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (1): 34-9.
16. Scalfi L, Coltorti A, Borrelli R, Contaldo F. Postprandial thermogenesis in leanness and anorexia nervosa. *Ann Nutr Metab* 1992; 36 (1): 48-54.
17. Tanner JM. Growth and adolescence. Oxford, 1969. Blackwell ed.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. Fourth Edition (Text Revision). Washington, DC. 2000.
19. Brook CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46 (246): 182-184.
20. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32 (1): 77-97.
21. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. In, J Brozek & A Henzchel (Eds.), Techniques for Measuring Body Composition. Washington DC: National Academy of Sciences; 1961, pp. 224-244.
22. Cameron N. Body mass indez cutt offs to define thinness in children and adolescents. *BMJ* 2007; 335 (7612): 166-7.
23. Franko DL, Thompson D, Russell R, Schreiber GB, Crawford PB, Daniels SR, Striegel-Moore RH. Correlates of persistent thinness in black and white young women. *Obes Res* 2005; 13 (11): 2006-13.
24. Galusca B, Germain N, Estour B. Bone abnormalities in constitutional thinness. *Br J Nutr* 2009; 102 (11): 1698-9.
25. Galusca B, Zouch M, Germain N, Bossu C, Frere D, Lang F, Lafage-Proust MH, Thomas T, Vico L, Estour B. Constitutional thinness: unusual human phenotype of low bone quality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 110-7.
26. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (1): 73-80.
27. Polito A, Fabbri A, Ferro-Luzzi A, Cuzzolaro M, Censi L, Ciarapica D, Fabbrini E, Giannini D. Basal metabolic rate in anorexia nervosa: relation to body composition and leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (6): 1495-502.
28. Marrades MP, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Differences in short-term metabolic responses to a lipid load in lean (resistant) vs obese (susceptible) young male subjects with habitual high-fat consumption. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (2): 166-74.
29. Bruce AC, McNurlan MA, McHardy KC, Broom J, Buchanan KD, Calder AG, Milne E, McGaw BA, Garlick PJ, James WP. Nutrient oxidation patterns and protein metabolism in lean and obese subjects. *Int J Obes* 1990; 14 (7): 631-46.
30. Buchholz AC, Rafii M, Pencharz PB. Is resting metabolic rate different between men and women? *Br J Nutr* 2001; 86 (6): 641-6.
31. Chong PK, Jung RT, Rennie MJ, Scrimgeour CM. Energy expenditure in lean and obese diabetic patients using the doubly labelled water method. *Diabet Med* 1993; 10 (8): 729-35.
32. DeLany JP, Harsha DW, Kime JC, Kumler J, Melancon L, Bray GA. Energy expenditure in lean and obese prepubertad children. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl. 1): 67-72.
33. Hoffman DJ, Sawaya AL, Coward WA, Wright A, Martins PA, de Nascimento C, Tucker KL, Roberts SB. Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (4): 1025-31.
34. Vanitallie TB. Resistance to weight gain during overfeeding: a NEAT explanation. *Nutr Rev* 2001; 59: 48-51.
35. Germain N, Galusca B, Grouselle D, Frere D, Tolle V, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Ghrelin/obestatin ratio in two populations with low bodyweight: constitutional thinness and anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (3): 413-9.
36. Germain N, Galusca B, Le Roux CW, Bossu C, Ghatei MA, Lang F, Bloom SR, Estour B. Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin, and leptin. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (4): 967-71.
37. Bulik CM, Allison DB. The genetic epidemiology of thinness. *Obes Rev* 2001; 2 (2): 107-15.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):594-601
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment

A. González Madroño[1], A. Mancha[1], F. J. Rodríguez[2], J. I. de Ulibarri[1] and J. Culebras[3]

[1]Sección de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario de La Princesa. [2]Instituto de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa. [3]Servicio de Cirugía. Complejo Asistencial de la Universidad de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España.

Abstract

Objective: **To evaluate the relationship between serum albumin, total cholesterol and total lymphocyte count with two nutritional assessment methods, to verify if their use is justified in nutritional screening tools.**

Methods: **101 patients admitted to medical/surgical wards underwent the SGA and the Full Nutritional Assessment (FNA). Blood test which included serum albumin, total cholesterol and total lymphocyte count (TLC), were made. Percentage of weight loss and BMI were calculated. An Anova test was done to measure the differences in the mean levels of the three parameters for the nutritional status evaluated by SGA and FNA. The probability of a patient being malnourished in the four ranges established for each parameter was calculated, as well as the relationship between the ranges and the percentage of weight loss and BMI. Sensitivity and specificity were calculated and the corresponding ROC curves, using SGA as gold standard.**

Results: **Prevalence of undernutrition is 43.6% and 44.6% for SGA and FNA respectively. Mean levels of the three parameters decrease as the undernutrition degree increases ($p < 0.005$ for all cases). The probability of a patient being malnourished gets higher as parameter lowers ($p = 0.000$ for all cases). Total cholesterol shows a relationship with BMI ≤ 18.5 and presence/absence of weight loss ($p = 0.074$ and $p = 0.002$ respectively). The area under ROC curves are albumin (0.823), cholesterol (0.790) and TLC (0.758) respectively.**

Conclusions: **The analytical parameters analyzed show a statistically significant relationship with the nutritional status. Therefore, they are suitable for use in nutritional screening.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:594-601)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5171

Key words: *Undernutrition. Malnutrition. Nutritional screening. Serum albumin. Total cholesterol. Total lymphocite count.*

Correspondence: A. González Madroño.
Hospital Universitario de La Princesa.
Sección de Nutrición Clínica y Dietética.
C/ Diego de León, 62.
28006 Madrid.
E-mail: ana_madrono@yahoo.com

Recibido: 7-II-2011.
Aceptado: 9-II-2011.

UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS E INMUNOLÓGICOS EN LA EVALUACIÓN Y CRIBADO NUTRICIONAL

Resumen

Objetivo: **evaluar la relación entre albúmina sérica, colesterol total y linfocitos totales y dos métodos de evaluación nutricional, para verificar si su uso en las herramientas de cribado nutricional está justificado.**

Métodos: a **101 pacientes de servicios médicos y quirúrgicos se les realizó el SGA y la Valoración del Estado nutricional Completa (VEN). Se les realizaron análisis de albúmina sérica, colesterol total y linfocitos totales. Se calculó el porcentaje de pérdida de peso y el IMC. Las diferencias entre los niveles medios de los tres parámetros en los distintos niveles nutricionales evaluados por SGA y VEN se hizo mediante el test de ANOVA. Se calculó la probabilidad de estar desnutrido en los cuatros rangos establecidos para cada parámetro, así como la relaciones entre esos rangos y el porcentaje de pérdida de peso y el IMC. Se calculó la sensibilidad y especificidad y sus curvas ROC correspondientes, tomando el SGA como *gold standard.***

Resultados: **LA prevalencia de desnutrición es 43,6% (SGA) y 44,6% (VEN). Los valores medios de los tres parámetros disminuyen según aumenta el grado de desnutrición ($p < 0,005$). La probabilidad de que un paciente esté desnutrido aumenta a medida que disminuyen los niveles de los parámetros ($p = 0,000$ para los tres). El colesterol total se relaciona con el IMC ≤ 18,5 y con la presencia/ausencia de pérdida de peso ($p = 0,790$ y $p = 0,002$ respectivamente).**

Conclusiones: **Los parámetros analíticos analizados muestran una relación significativa con el estado nutricional y por tanto son válidos para su uso en el cribado de desnutrición.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:594-601)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5171

Palabras clave: *Desnutrición. Malnutrición. Cribado nutricional. Albúmina sérica. Colesterol total. Linfocitos totales.*

Abbreviations

SGA: Subjective Global Assessment.
FNA: Full Nutritional Assessment.
TLC: Total Lymphocyte Count.
BMI: Body Mass Index.
ANOVA: Analysis of Variance.
VEN: Valoración del Estado Nutricional.
IMC: Índice de Masa Corporal.
ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition.
MNA: Mini Nutritonal Assessment.
NRS-2002: Nutritional Risk Index 2002.
MUST: Malnutrition Universal Screening Tool.
BAPEN: British Association of Parenteral and Enteral Nutrition.
ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition.
NRI: Nutritional Risk Index.
INA: Instant Nutritional Index.
SENPE: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.
Na: sodio.
K: potasio.
Cl: cloro.
g/dL: gramos/decilitro.
mg/dL: miligramos/decilitro,
Cell/mL: células/mililitro.
SD: Standard Deviation.
AUC: Area Under de Curve.
Alb: Albumin.
Sens: Sensibility.
Specf: Specificity.
LOS: Length of Stay.
UN: Undernutrition.

Introduction

For almost three decades, it has been recognized that hospital patients frequently present undernutrition or have a high probability of developing it due to their underlying disease and/or treatment received. The classic works, published in 1974 and 1976 by Bristian and col., reported that about 50% of patients admitted to a university hospital, in surgical and medical services, presented some degree of undernutrition varying from 45% to 54%.[1,2]

More recent studies continue to prove that the prevalence of undernutrition upon admission to hospital remains high, although the reported figures are quite variable and generally oscillate between 30% and 60%, depending on the diagnostic criteria employed and the specific population studied.[3-9]

Clinical undernutrition goes further than hospital undernutrition. It persists after discharge, extends length of stay and convalescence, increases sanitary costs and frequently leads to readmissions.[10-16]

There are many tools for nutritional screening and assessment. The most commonly used and widely validated are:

Subjective Global Assessment (SGA) suggested by ASPEN for nutritional Assessment,[17] the Mini Nutritional Assessment (MNA) developed for elderly patients,[18] Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002),[19] and the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) developed by the Malnutrition Advisory Group of BAPEN,[20] all three recommended by the ESPEN to detect the prevalence of malnutrition.[21] All of them are based on different clinical information such as body mass index (BMI), weight loss, intakes changes, eating difficulties, severity of disease, etc.

In an ideal situation personnel in charge of the patient assess the nutritional risk using one of these screening tools, and when malnourished patients are identified they are referred to the nutritional unit or team, and a nutritional intervention is decided. In practice this is difficult to carry out due to the lack of staff and consciousness of personal in charge of the patient so hospital undernutrition remains under diagnosed and therefore not treated.

In the past, analytical parameters were frequently used in nutritional indexes, combined with other nutritional status parameters, and they proved to be valid and reliable for this purpose. However, in the last years, analytical parameters have not been used for nutritional screening because many authors argue that they reflect severity of desease rather than nutritional status.[22] Serum albumin and TLC are the most commonly used; the Nutritional Risk Index (NRI) is based on serum albumin and the ratio of actual to usual weight,[23] the equation developed by Elmore includes serum albumin, TLC and % weight loss for nutritional screening,[24] the Instant Nutritional Assessment (INA) combines both serum albumin and TLC for the screening.[25]

The aim of this study was to evaluate the relationship between serum albumin, total cholesterol and total lymphocyte count with different nutritional assessment methods and to verify if they are valid to be used in nutritional screening tools.

Methods

Subjects

The study was carried out in Hospital Universitario de la Princesa, a 500 beds hospital, only for adults, with approximately 17,000 patients admitted per year. Inclusion and exclusion criteria are as follows: 101 patients were randomly selected from all departments except from Psychiatric, Hemodialysis and Intensive Care Units. Patients with no routine analysis done during their first week of hospitalization, those who were admitted for a diagnostic test or a short term stay, or those who didn't sign the inform consent were excluded from the study.

Table I
Parameters classification according to their deficiency levels

	Deficiency degree			
Parameter	*Normal*	*Light*	*Moderate*	*Severe*
Serum Albumin (g/d)	3.5-4.5	3-3.49	2.5-2.9	< 2.5
Total Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Total Lymphocyte Count/ml	> 1,600	1,200-1,599	800-1,200	< 800

Assessments of nutritional state

Selected patients underwent two different nutritional assessments methods during their first week of hospitalization:

Subjective Global Assessment (SGA), is made by a nutritionist of the Dietetic Unit. The SGA assesses nutritional status based on clinical history and physical examination. The history records data related to weight changes in the last six months, modification on diet intakes, presence of gastrointestinal symptoms and functional capacity. The physical examination includes: presence of loss of subcutaneous fat, muscle wasting, ankle oedema and ascites. The exam classifies patients as well nourished, moderately or suspected of being undernourished and severely malnourished.[17]

Full Nutritional Assessment (FNA), is made by a physician of the Dietetic Unit. It is based on the SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) protocol for Nutritional Assessment. It includes:

Anamnesis: principal diagnose, admission's reason, food allergies and/or intolerances, metabolic disorders, presence of gastrointestinal symptoms, changes on diet intakes, digestive loss, personal records, previous surgeries, treatment.

Physical examination: general look/aspect, loss of subcutaneous fat, muscle wasting, oedema, ascites, mucocutaneous lesions and changes in skin appendages.

Anthropometrics: Patients were weighed, whenever clinically possible, using the scale available, they were asked about their height and an estimated weight six months prior to admission. Percentage of weight loss was calculated, as well as body mass index (BMI).

This assessment classifies patients as well nourished, moderately or suspected of being malnourished and severely malnourished.

Blood test: includes serum determinations of albumin, total cholesterol, total lyphocyte count, hemogram, pre-albumin, transferrin, iron, lipids profile, serum and urine ions (Na, K, Cl) and hepatic, renal and endocrine-metabolic function.

Analytical variables and ranges

The three parameters analyzed (serum albumin, total cholesterol and total lymphocyte count) are classified according to their normality or deficiency levels in four categories as shown in table I. Serum albumin (g/dL) is used as an indicator of protein reserves,[26-28] total cholesterol (mg/dL) is used as a caloric depletion parameter,[29-30] and finally, total lymphocyte (Cell/mL) count is used as an indicator of loss of immune defences caused by undernutrition.[31-33] Serum albumin and total cholesterol were analyzed by a "Roche Modular Analyzer", and total lymphocyte count was analyzed by a "Roche SYSMES Hematological".

Statistical analysis

Categorical variables were described as the number of cases and percentages and age with the mean ± standard deviation (SD). The association level between the results of the SGA and the FNA was measured using the X^2 Test, and the agreement degree was measured by contingency tables using the kappa index.[34]

The relationship between the three parameters and the nutritional status was measured as follows:

First, an ANOVA test was carried out to test the significance of the difference in the mean levels of albumin, cholesterol and lymphocytes for the three nutritional status evaluated by SGA and FNA.

Second, the probability of a patient being malnourished in the four ranges established for each parameter was calculated using contingency tables. For this analysis, patients were classified as malnourished (if moderately or severely undernorished) or not malnourished (if well nourished).

Third, the relationship between the three parameters and BMI and weight loss was tested by an ANOVA test. BMI was classified into two categories: BMI > or < than 18.5 as these ranges/limits are considered as an indicators of malnutrition, and weight loss was categorized in presence or absence.

Fourth, to compare the malnutrition diagnostic efficacy of the biochemical and immunological parameters studied, different efficacy rates were calculated (sensitivity, specificity, and their corresponding confidence intervals) for the different cut points and the corresponding ROC curves and Kruskall-Wallis tests). SGA was used as the gold standard.

The level of significance was established for a probability of 0.05. All tests were performed using SPSS package *vs*. 13.0.

Table II
Sample description

Nº of patients	101
Age (years), mean (SD)	68.4 ± 16.8
Males/Females, n (%)	42 (41.6)/59 (58.4)
Internal ward/ Surgical ward n (%)	80 (79.21)/21 (20.80)
BMI (n = 96), n (%)	
• > 25	53 (55.2)
• 20-25	24 (25)
• 18.5-20	9 (9.4)
• < 18.5	10 (10.4)
Percentage of weight loss (n = 87), n (%)	
• No weight loss	47 (54)
• < 5 %	7 (8.1)
• 5-10 %	15 (17.2)
• > 10 %	18 (20.7)

BMI: Body Mass Index.

Results

Subject

101 patients were studied, most of them hospitalized in medical wards (79.21%). Sample description is shown in table II. Of these patients 5 (4.9%) had no information about BMI, and 14 (13.9%) had none about weight loss. From those with data available, only 18.8% had a BMI lower than 20, and 53.4% had lost weight, and almost 18% had a weight loss greater than 10%.

Nutritional status evaluated by SGA and FNA is shown in table III. Note that the prevalence of undernutrition (moderate and severe) is close to 45% of the patients for both methods. SGA and FNA present a high concordance degree when evaluating undernutrition, as shown by kappa index = 0.787.

Mean levels of the three parameters for the nutritional status evaluated by SGA is shown in table IV. Notice that a decreased trend can be observed for the three of them as the undernutrition degree gets higher, and that this trend is statistically significant in all cases.

The probability of a patient being malnourished gets higher the lower the range for each parameter (table V), and this trend is statistically significant for the three parameters.

When analyzing the relationship of the parameters with BMI and weight loss (table VI), we can observe that some kind of relation exist for the three of them, so that the mean levels of albumin, cholesterol, and TLC are higher for individuals with a BMI > 18.5 or with no weight loss than for those with BMI < 18.5 and some weight loss, but these differences get significant levels only in the case of serum cholesterol.

Sensibility and specificity obtained for the three variables are shown in table VII.

The ROC curve of the albumin shows an area under the curve (AUC) of 0.823 (95% CI 0.740-0.907), the AUC for total cholesterol is 0.790 (95% CI 0.703-0.876) and for TLC is 0.758 (95% CI 0.661-0.855) (fig. 1).

Discussion

From the first studies published about the so called hospital undernutrition[1-3] to the more recent ones,[6-8] undernutrition prevalence rates have maintained a considerably high rate. There are multiple causes for that malnutrition, as the illness process itself, the hospitalization, the diagnostic and therapeutical procedures, which very often include fasting and the lack of interest about a patient's nutritional status from the sanitary staff. Prevalence of malnutrition in our hospital is very high according to the SGA and FNA (43.6% and 44.6% respectively), and these results are consistent with other literature reports.[35,36]

Another reason for the continuation of these high undernutrition rates might be the lack of quick and cheap nutritional screening tools, applicable periodically to all inpatient populations, to alert about this serious sanitary issue. The aim of a nutritional screen-

Table III
Undernutrition degrees as evaluated by SGA and FNA

		FNA			
		Normal	*Moderate UN*	*Severe UN*	*Total n (%)*
SGA	Normal	53	4	0	57 (56.4)
	Moderate UN	3	29	3	35 (34.7)
	Severe UN	0	2	7	9 (8.9)
	Total n (%)	56 (55.4)	35 (34.7)	10 (9.9)	101

UN: undernutrition.
Kappa index = 0.787 (IC: 0.670-0.897).
$X^2 = 9.82$, p = 0.0001.

Table IV
Mean levels of serum albumin, total cholesterol and TLC, for the nutritional status evaluated by SGA and FNA

	Subjective Global Assessment				*Full Nutritional Assessment*			
	*Normal** n = 57*	*Moderate UN** n = 35*	*Severe UN** n = 9*	*P**	*Normal** n = 56*	*Moderate UN** n = 35*	*Severe UN** n = 10*	*P**
Albumin	3.60 (0.44)	3.02 (0.44)	2.88 (0.62)	0.000	3.66 (0.39)	3.00 (0.37)	2.73 (0.63)	0.000
Cholesterol	183.4 (61.7)	134.8 (33.7)	131.1 (35.2)	0.000	182.0 (62.4)	142.2 (35.5)	117.8 (32.7)	0.001
TLC	1,612.5(738.6)	1,036.0(518.3)	1,013.3(557.5)	0.000	1,586.2 (744.6)	1,073.1(582.2)	1,091.0(480.2)	0.001

*p value for a linear trend test between the three nutritional degrees.
** Mean ± standard deviation.
UN: Undernutrition.
TLC: Total lymphocyte count.

Table V
Probability of a patient being malnourished in the four ranges established for each parameter

Variable	*Range*	*SGA*			*FNA*		
		No UN n (%)	*UN n (%)*	*P value*	*No UN n (%)*	*UN n (%)*	*P value*
Albumin (g/dL)	> 3.5	37 (88.1)	5 (11.9)		38 (90.5)	4 (9.5)	
	3-3.49	15 (44.1)	19 (55.9)		16 (47.1)	18 (52.9)	
	2.5-2.99	5 (26.3)	14 (73.7)		2 (10.5)	17 (89.5)	
	< 2.5	0 (0)	6 (100)	**0.000**	0 (0)	6 (100)	**0.000**
Cholesterol (mg/dL)	> 180	37 (88.1)	5 (11.9)		24 (82.8)	5 (17.2)	
	140-179	15 (44.1)	19 (55.9)		22 (53.7)	19 (46.3)	
	100-139	5 (26.3)	14 (73.7)		9 (40.9)	13 (59.1)	
	<100	0 (0)	6 (100)	**0.000**	1 (11.1)	8 (88.9)	**0.000**
TLC (Cell/mL)	> 1,600	26 (81.3)	6 (18.8)		25 (78.1)	7 (21.9)	
	1,200-1,599	14 (73.7)	5 (26.3)		12 (63.2)	7 (36.8)	
	800-1,199	12 (36.4)	21 (63.6)		14 (42.4)	19 (57.6)	
	< 800	5 (29.4)	12 (70.6)	**0.000**	5 (29.4)	12 (70.6)	**0.000**

SGA: Subjective Global Assessment.
FNA: Full Nutritional Assessment.
UN: Undernutrition.

ing is to identify malnourished patients, or those at risk of malnutrition, who will need a further and more complete nutritional assessment, in order to start a nutritional support as soon as possible, if needed. This screening should be simple and applicable to all inpatients until the clinic process has finished/ is over (illness, hospitalization, therapy and complications).

The usefulness of the analytical parameters for nutritional screening has been widely discussed. In the past, they were commonly used for this purpose, combined with other analytical information (IRN, IPN, etc.). In the last years they have been replace by nutritional screening tools based only on clinical information such as the SGA (recommended by the ASPEN), the NRS-2002 (recommended by ESPEN) and the MUST (BAPEN). Nevertheless, all of these tools must be done through a direct interview and examination of the patient; therefore, they can hardly be applied to all inpatients and repeated during the hospital stay, so that this aspiration of the Council of Europe[37] and the ESPEN[21] considerably elevates staff numbers and time requirements.

The main reason for not using the analytical parameters in nutritional screening is that some authors made objections to these parameters as indicators of nutritional status when present in illness or aggressive treatment. For this reason, we wanted to study the behavior of the analytical parameters, specifically in these situations.

The three analytical parameters analyzed in this study have been selected among those more frequently used in clinical practice, to indicative the patient´s nutritional balance. The three of them show a good association with the nutritional status assessed by the SGA and FNA, so that as the levels of each one of the parameters get lower the patient's undernutrition degree gets higher, as can be observed in tables IV and V.

The dynamics of the cut points adjust to what would be expected (table VII). The three parameters show a

Table VI
Differences in the mean levels of albumin, cholesterol and TLC in groups of BMI (>< 18.5) and weigth loss (presence/absence of weight loss)

Parameter	Groups of BMI			Groups of weight loss		
	BMI > 18.5 X ± SD	*BMI < 18.5 X ± SD*	*P value*	*Presence*	*Absence*	*P value*
Albumin (g/dL)	3.35 ± 0.55	3.17 ± 0.64	0.352	3.44 ± 0.52	3.26 ± 0.60	0.155
Cholesterol	165.5 ± 58.9	129.4 ± 29.1	**0.074**	179.7 ± 65.6	141.5 ± 41.3	**0.002**
TLC	1,369 ± 713.4	1,265.5 ± 698.9	0.678	1,476.3 ± 755	1,271.2 ± 629.4	0.184

Tabla VII
*Efficacy Rates of the three variables**

	Cut points	*Sens.*	*CI*	*Specf.*	*CI*
Serum Albumin (g/dL)	> 3.5	0.89	(0.79-0.98)	0.65	(0.53-0.77)
	> 3	0.45	(0.31-0.60)	0.91	(0.84-0.99)
	> 2.5	0.14	(0.03-0.24)	1	(1-1)
Total Cholesterol (mg/dL)	>180	0.93	(0.86-1.01)	0.46	(0.33-0.59)
	> 140	0.48	(0.33-0.62)	0.82	(0.73-0.92)
	> 100	0.18	(0.07-0.30)	0.98	(0.95-1.02)
TLC (Cell/mL)	> 1,600	0.86	(0.76-0.97)	0.46	(0.33-0.59)
	> 1,200	0.75	(0.62-0.88)	0.70	(0.58-0.82)
	> 800	0.27	(0.14-0.40)	0.91	(0.84-0.99)

*Prevalence of malnutrition 44%, as evaluated by SGA.
CI: Confidence Interval
Sens: sensibility.
Specf: specificity.

considerably high sensitivity in the first cut point, and it is the albumin that, at this point, shows the maximum specificity (Alb ≥ 3,5, sens = 0.89, spcf = 0.65). Total cholesterol and total lymphocyte count present, at that point, a much lower specificity value (0.46 in both cases). As it would be expected sensibility lowers for the three variables as the cut points go to lower values, and specificity increases to 1 in the case of albumin ≥ 2.5 mg/dL. The choice of any of the cut points will depend upon how these parameters will be used.

As it can be observed in figure 2, the three parameters show a wide area under the curve (AUC), which indicates that their precision in detection of undernutrition is good.

Many authors reject albumin as an indicator of nutritional status, due to its long midlife (20 days). In clinical practice that midlife shortens immediately depending upon the seriousness of the clinical process. A hemorrhage or lymphorrhage can cause a dramatical decrease in minutes of the albumin level, as it falls in hours in a surgery or a chemotherapy or steroid treatment. Another reason to reject the use of albumin, is that serum albumin levels can be affected by many factors other than malnutrition such as inflammation, some drugs (corticosteroids, insulin, thyroid hormone, etc.) renal and liver disease, all of which result in a low sensitivity and specificity to changes on nutritional intake.[38] Many studies have demonstrated the predictive value of hypoalbuminemia for morbidity, mortality, increase of LOS (length of stay) and costs.[26-28] Therefore, hipoalbuminemia is often considered as an indicator of the illness severity rather than the nutritional status. However, there is an indirect relationship between inflammation (and the consequent hypoalbuminemia) with nutritional status. Inflammation contributes to an increase in net protein loss caused by catabolism, and also induces anorexia, reducing the probability that a patient will get an adequate intake to his requirements, thus accelerating the undernutrition process.[39] In the present study, we have found a direct and significant relationship between serum albumin and nutritional status, which agrees with other literature reports.[40-42] For this reason, even though serum albumin can be affected by many others non nutritional factors (illness, hospitalization or therapeutical treatments) it presents a strong relationship with nutritional status, and therefore it can not be ruled out for use in nutritional screening.

In this study, we suggest total cholesterol as an indicator of the patient's energetic reserves,[29,30] as the illness and therapeutical procedures frequently compromise the patient's caloric balance. When the patient presents a caloric malnutrition, a weight loss and a drop in the BMI are observed. In our clinic experience we have observed

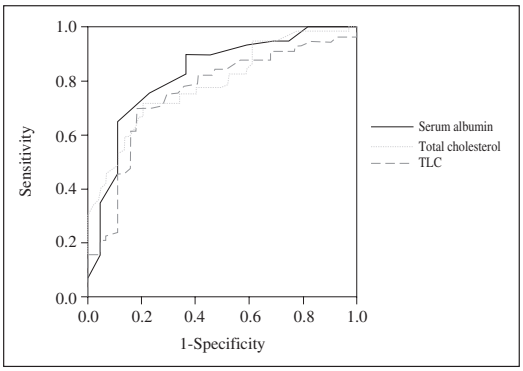


Fig. 1.—Body fat percentage estimated by bioelectrical impedance analysis and Segal equation et al (1988) by body mass index (overweight vs obesity).

how serum cholesterol lowers at caloric depletion, even before a weight loss or other anthropometrical changes can be observed. We have found a relationship between total cholesterol and BMI and the percentage of weight loss (table VI), which would confirm its usefulness as an indicator of the patient's caloric reserves.

Undernutrition induces immunological changes, such as a drop in total lymphocyte count, which increases frequency and severity of infection. This accounts for much of the morbidity and mortality associated with malnutrition. Total lymphocyte count has been suggested as a useful indicator of the nutritional status and outcomes, and it is quickly done and appropriate for all age groups.[31-33]

BMI is frequently used as an indicator of a patient's nutritional status, considering lack of undernutrition if BMI > 20. We think that BMI itself is not a good indicator of nutritional status. When analyzing the results obtained in the present study, it can be observed that 80.2% of patients have a BMI > 20, and only 10,4% have a BMI < 18, while the prevalence of undernutrition found by SGA is 44%. Results concerning percentage of weight loss are closer to the prevalence of undernutrition in our study, since 46% of the patients referred lost weight. Therefore, SGA is more useful than BMI to detect undernutrition, These results are in agreement with other studies.[43]

Apart from their sensibility and specificity rates, a remarkable advantage of the analytical parameters for nutritional screening is that they are already available in every patient's clinical file, this information is obtained at admission, during the hospital stay and during treatment. When planning the use of nutritional screening parameters, one must go to the clinical data bases to retrieve the information. Specific software could be utilized by clinicians to obtain nutritional risk measurements. The need for further nutritional assessment and/or needed intervention would be immediately determine. Depending on the result of the screening´s result, further nutritional assessment and early and adequate nutritional intervention can be done.

Conclusions

Analytical parameters analyzed in this study show a statistically significant relationship with the nutritional status evaluated by SGA and FNA. Total cholesterol correlates with BMI and percentage of weight loss, and therefore it can be consider as an indicator of caloric undernutrition. The results obtained in the present study support the use of the analytical parameters in computer screening tools for the early detection of undernutrition.

For these reasons, we propose bringing back the use of analytical parameters along with computer tools for automatic screening of patient undernutrition. With the computer tools it is possible to reach a larger number of patients during their entire clinical process. The tools permit quick and easy detection of variations during treatment as well as patient complications. What we propose would result in saving of money, personnel, and time for the hospital. In addition to its efficiency, this approach would be more patient friendly.

Acknowledgments

Our acknowledgments to:

Ana Diaz, Clinical Analysis Section Chief and Central Clinical Laboratory and Informatics Coordinator, for her invaluable help facilitating the availability of analytical data necessary for the study.

Guillermo Fernandez. Medical expert systems, always attentive to improving the care quality for our patients.

VEGENAT, SA. For their continued support for our research in the early detection of hospital malnutrition.

References

1. Bristian BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R. Protein status on general surgical patients. *JAMA* 1974; 230: 858-860.
2. Bristian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 1976; 235: 1567-1570.
3. Kamath SK, Lawer M, Smith AE, Kalat T, Smith AR. Hospital malnutrition: a 33-hospital screening study. *J Am Diet Assoc* 1986; 86: 203-6.
4. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308: 945-8.
5. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000; 83: 575-91.
6. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correira MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-80.
7. Fettes SB, Davison HI, Richardson RA, Pennington CR. Nutritional status os elective gastrointestinal surgery patients pre- and post-operatively. *Clin Nutr* 2002; 21: 249-254.
8. Lamb CA, Parr J, Lamb EI, Warren MD. Adult malnutrition screening, prevalence and management in a United Kingdom hospital: cross-sectional study. *Br J Nutr* 2009; 102 (4): 571-5.
9. Coelho AK, Rocha FL, Fausto MA. Prevalence of undernutrition in elderly patients hospitalized in a geriatric unit in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Nutrition* 2006; 22 (10): 1005-11.
10. Anderson CF, Moxness K, Meisser J, Burrit MF. The sensitivity and specificity of nutrititon-related variables in relationship

to the duration of hospital stay and the rate of complications. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 477-83.
11. Tucker HN, Miguel SG. Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev* 1996; 54: 477-83.
12. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospitals costs, and discharge status of patiens hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 975-8.
13. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27 (1): 5-15.
14. Green CJ: Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospitals and the community, and clinical and financial benefits from nutritional intervention. *Clin Nutr* 1999; 18 (Suppl.): 3-28.
15. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, Sousa Pereira N. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr* 2007; 26 (6): 778-84.
16. Goiburu ME, Goiburu MM, Bianco H, Díaz JR, Alderete F, Palacios MC et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of stay in trauma patients. *Nutr Hosp* 2006; 21 (5): 604-10.
17. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. The rational clinical examination. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271: 54-8.
18. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhasemi F, Bennahum D, Lauque S et al. The Mini Nutricional Assessment (MNA) and its use in grading the nutricional state of elderly patiens. *Nutrition* 1999; 15 (2): 116-22.
19. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screenig (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-336.
20. Sttratton RJ, Hackston A, Longmore D y cols. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" (MUST) for adults. *Br J Nutr* 2004; 92: 799-808.
21. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Gudelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-421.
22. Furhman MP, The Albumin-Nutrition Connection: Separating Myth from Fact. *Nutrition* 2002; 18: 199-200.
23. Perioperative total perenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-532.
24. Elmore MF, Wanger DR, Knoll DM, Eizember L, Oswalt MA, Glowinsky FA et al. Developing an effective adult nutrition screening tool for a community hospital. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 113-118, 1121.
25. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, Engler P, Slocum B, Fletcher HS. Instant nutritional assessment. *JPEN* 1979; 3 (3): 157-9.
26. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42.
27. Harvey KB, Moldawer LL, Bristian BR, Blacburn GL. Biological maesures for the formulations of a prognostic index. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2013-2022.
28. Sullivan DH, Walls RC, Bopp MM. Protein- energy undernutrtion and the risk of mortality within one year of hospital discharge: a follow up study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 507-12.
29. López-Martínez J, Sanchez-Castilla M, García-de-Lorenzo A. Hypocholesterolemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 259-60.
30. Reuben DB, Ix JH, Grendale GA et al. The predictive value of combined Hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: Mac Arthur Studies of succesful aging. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 402-406.
31. Shronts EP. Basic concepts of inmunology and its aplication to clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993; 8: 177-83.
32. Casey J, Flinn WR, Yao JS et al. Correlation of inmune and nutritional status with wound complications in patients undergoing vascular operations. *Surgery* 1983; 93: 822-7.
33. Omran ML, Morley JE, Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part II: Laboratory evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 131-140.
34. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions (2nd ed.) New York: Wiley, 1981, pp. 217-234.
35. Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayúcar A, Vidal O. Prevalence of malnutrition in medical and surgical wards of a university hospital. *Nutr Hosp* 2008; 23 (3): 267-7.
36. Lamb CA, Parr J, Lamb EI, Warren MD Adult malnutrition screening, prevalence and management in a United Kingdom hospital: cross-sectional study. *Br J Nutr* 2009: 102 (4): 571-5.
37. Council of Europe. Committee of Experts on Nutrition, Food Safety and Consumer Protection. Food and Nutritional Care in Hospitals: How to Prevent Undernutrition. Report ans recommendations. Strasbourg: Council of Europe Publisshin; 2002. ISBN: 92-871-5053-2.
38. Furhman MP, The Albumin-Nutrition Connection: Separating Myth from Fact. *Nutrition* 2002; 18: 199-200.
39. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic Proteins and Nutrition Assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1258-1264.
40. Brugler L, Stankovic AK, Schlefer M, Bernstein L . A simplified nutrition screen for hospitalized patients using readily available laboratory and patient information. *Nutrition* 2005; 21: 650-658.
41. Serum albumin concentration and clinical assessements of nutritional status in hospitalized older people: different sides of different coins? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 631.
42. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized petients. *Nutrition* 2004; 20; 428-432.
43. Baccaro F, Sánchez A. Comparison between subjective global assessment and body mass index in the evaluation of hospital hyponutrition. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 628-9.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):602-608
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Adherencia a la dieta mediterránea en la población universitaria

T. Durá Travé y A. Castroviejo Gandarias

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. España.

Resumen

Objetivo: **Determinar la adherencia a la dieta mediterránea de una población universitaria y analizar diversos factores que pudieran condicionar su calidad nutricional.**

Material y métodos: **Distribución del test kidmed a una muestra aleatoria de 570 universitarios. El índice kidmed (de 0 a 12) indicaba si la adherencia a la dieta mediterránea era baja (de 0 a 3), media (de 4 a 7) o alta (de 8 a 12). De cada encuestado se registraba sexo, edad, peso, talla e índice de masa corporal, tipo de residencia y provincia de procedencia.**

Resultados: **La muestra era de 217 varones y 353 mujeres con edades entre 18 y 25 años. El 9,5% de los universitarios tenían un índice kidmed bajo, el 62,1% intermedio y el 28,4% alto. Aquellos universitarios que vivían en residencia familiar tenían un porcentaje de alta adherencia (35,6%) significativamente superior (p < 0,05) a los que vivían en colegio mayor (11,1%) o piso de estudiantes (11,2%). Los universitarios con sobrepeso tenían un porcentaje de baja adherencia (15,5%) significativamente superior (p < 0,05) a los que tenían una situación nutricional normal (8,5%).**

Conclusiones: **El 71,6% de los universitarios necesitaban mejorar su patrón alimentario (adherencia media-baja a la dieta mediterránea), apreciándose un cierto factor familiar conservador de las costumbres dietéticas tradicionales. Los universitarios con baja adherencia tenían mayor riesgo de sobrepeso. Seria conveniente desarrollar programas de educación nutricional en los curriculum universitarios.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:602-608)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4891

Palabras clave: *Dieta mediterránea. Hábitos dietéticos. Índice Kidmed. Población universitaria.*

ADHERENCE TO A MEDITERRANEAN DIET IN A COLLEGE POPULATION

Abstract

Objective: **To determine the adherence to the Mediterranean diet of a university population and to analyze several factors that may condition its nutritional quality.**

Material and methods: **Distribution of the Kidmed test to a random sample of 570 university students. The Kidmed index (0-12) indicated whether the adherence to the Mediterranean diet was low (0-3), intermediate (4-7) or high (8-12). The gender, age, weight, height, and body mass index were gathered from each participant, as well as the type of residence and the province of origin.**

Results: **The sample comprised 217 men and 353 women aged 18-25 years. 9.5% of the university students had a low Kidmed index, 62.1% intermediate, and 28.4% high. Those students living at their parental home had a high percentage of adherence (35.6%), significantly higher (p < 0.05) to that of those living at a student's residence (11.1%) or at a student's apartment (11.2%). Overweighed students had a low percentage of adherence (15.5%), significantly higher (p < 0.05) to those with a normal nutritional situation (8.5%).**

Conclusions: **71.6% of university students need to improve their dietary pattern (low to intermediate adherence to the Mediterranean diet), and we could observe a certain family factor of preservation of the traditional dietary habits. Those university students with low adherence had a higher risk for being overweighed. It would be convenient to develop nutritional education programs in the university curricula.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:602-608)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4891

Key words: *Mediterranean diet. Dietary habits. Kidmed index. University population.*

Correspondencia: Teodoro Durá Travé.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
C/ Iruniarrea, 1.
31008 Pamplona. España.
E-mail: tduratra@cfnavarra.es

Recibido: 31-VIII-2010.
Aceptado: 4-III-2011.

Introducción

La dieta tradicional de los países mediterráneos se ha caracterizado por un alto consumo de verduras y hortalizas, legumbres, frutas, frutos secos y cereales y, especialmente, aceite de oliva; junto con un consumo moderado de pescados, huevos y productos lácteos, preferentemente yogur o queso, y un menor consumo de carnes y grasas animales[1-4]. La dieta mediterránea no solo garantiza un aporte calórico y de nutrientes en cantidades suficientes y proporciones adecuadas sino que, además, contribuye a la prevención de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, enfermedades degenerativas, etc. y, en general, a una mayor esperanza de vida[5-11].

La modernización de la sociedad ha supuesto una serie de cambios sociológicos y/o culturales que afectan inevitablemente a los hábitos y preferencias alimentarias. Se dedica menos tiempo a la compra de alimentos y elaboración de las comidas y, a cambio, se prefieren los alimentos procesados que, generalmente, conllevan un consumo excesivo de alimentos de origen animal, especialmente de carnes y derivados, y de azúcares refinados, con el consecuente incremento de grasas saturadas y colesterol en la dieta[12-17].

Ese virtual deterioro de los patrones alimentarios ha hecho temer sobre una gradual desaparición de la dieta mediterránea[13,18,19] y justificaría, en gran medida, el estudio de la calidad de los hábitos alimentarios en la población general y, especialmente, en aquellos sectores más susceptibles de ser influidos como, por ejemplo, la población juvenil. Para evaluar el grado de adherencia a la dieta mediterránea se han ido elaborando diversas *índices de valoración* basados en aspectos cualitativos y/o cuantitativos del consumo de los diferentes componentes "típicos" de la dieta mediterránea, pero que generalmente requieren de un laborioso proceso de la información recogida sobre el consumo de alimentos[6,8,13,20-24]. En la actualidad se dispone del test de calidad de la dieta mediterránea o índice Kidmed[25] que permite determinar de manera rápida el grado de adherencia a la dieta mediterránea, y cuya utilidad ha sido satisfactoriamente contrastada[26-30].

El objetivo del presente trabajo consiste en determinar la adherencia a la dieta mediterránea de una población universitaria, y analizar diversos factores que pudieran condicionar su calidad nutricional.

Material y métodos

Se ha valorado la adherencia al patrón dietético mediterráneo aplicando el *Test de Adhesión a la Dieta Mediterránea Kidmed*[25] a una muestra aleatoria de 570 universitarios de distintas Facultades y Escuelas del *campus* de Pamplona de la Universidad de Navarra (Ciencias, Enfermería, Farmacia y Medicina), en el segundo semestre del curso académico 2008/2009. La distribución de los cuestionarios o test kidmed se realizó personalmente por alumnos del último curso de la Diplomatura de Nutrición Humana y Dietética de la propia Universidad. De cada encuestado también se registraba el sexo, la edad, las variables antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal), el tipo de residencia (piso de estudiantes, casa familiar o Colegio Mayor) y la provincia de procedencia. Según su procedencia los encuestados se distribuyeron en las siguientes áreas geográficas: Navarra, Norte (Galicia, Asturias, Cantabria y País vasco), Noreste (Aragón, Cataluña e Islas baleares), Centro (Castilla-León, Madrid, Castilla-La Mancha, La Rioja y Extremadura) y Sureste (Comunidad valenciana, Murcia, Andalucía e Islas Canarias). Se excluyeron todos aquellos universitarios oriundos de otros países (no se les distribuyó el cuestionario).

El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula: Peso (kg)/Talla $(m)^2$. Según el valor del IMC se definieron cuatro grupos: (1) Subnutrición, si era inferior a 18,5. (2) Normalidad, si oscilaba entre 18,5 y 24,99. (3) Sobrepeso, si oscilaba entre 25 y 29,99. (4) Obesidad, si era superior a 30.

El test Kidmed[25] consta de 16 preguntas que deben responderse de manera afirmativa/negativa (si/no). Las respuestas afirmativas en las preguntas que representan un aspecto positivo en relación con la dieta mediterránea (son 12) suman 1 punto, y las respuestas afirmativas en las preguntas que representan una connotación negativa en relación con la dieta mediterránea (son 4) restan 1 punto. La puntuación total obtenida da lugar al índice Kidmed, que se clasifica en tres categorías:

a) De 8 a 12: Dieta Mediterránea óptima (adherencia alta).
b) De 4 a 7: necesidad de mejora en el patrón alimentario para adecuarlo al modelo mediterráneo (adherencia media).
c) De 0 a 3: dieta de muy baja calidad (adherencia baja).

Los resultados se expresan como medias y porcentajes con sus intervalos de confianza (IC 95%). El análisis estadístico (comparación de proporciones, *t* de Student y Chi-cuadrado) fue realizado mediante el programa informático SPSS 17.0 para Windows (Chicago, USA).

Resultados

La muestra obtenida estaba formada por 353 mujeres (61,9%) y 217 varones (38,1%). Las edades de los universitarios encuestados estaban comprendidas entre 18 y 25 años, con una edad media de 20,6 años (IC-95%: 20,4-20,8). La distribución por edades era la siguiente: 18-19 años (n = 200), 20-21 años (n = 185), 22-23 años (n = 152) y 24-25 años (n = 33). En la tabla I se muestra la distribución de los universitarios por sexos según el tipo de residencia, área geográfica de procedencia y

Tabla I
Distribución de los universitarios por sexos, según el tipo de residencia, área geográfica de procedencia y estado nutricional

	Varones n (%)	*Mujeres n (%)*	*Total n (%)*
Tipo de residencia			
Piso de estudiantes	107 (49,3)	171 (48,4)	278 (48,8)
Residencia familiar	59 (27,2)	116 (32,9)	175 (30,7)
Colegio Mayor	51 (23,5)	66 (18,7)	117 (20,5)
Área geográfica			
Navarra	75 (35,9)	141 (40,9)	216 (39,0)
Norte	49 (23,4)	96 (27,8)	145 (26,2)
Noroeste	32 (15,3)	35 (10,1)	67 (12,1)
Centro	33 (15,8)	43 (12,5)	76 (13,7)
Sureste	20 (9,6)	30 (8,5)	50 (9,0)
*Estado nutricional**			
Subnutrición	6 (2,8)	25 (7,4)	42 (7,6)
Normalidad	167 (78,8)	281 (83,1)	437 (79,5)
Sobrepeso	37 (17,5)	31 (9,2)	68 (12,9)
Obesidad	2 (0,9)	1 (0,3)	3 (0,5)

*$p < 0,05$.

situación nutricional. No existían diferencias porcentuales significativas entre el tipo de residencia y el área geográfica de procedencia entre ambos sexos. Sin embargo, los varones presentaban unos valores porcentuales de sobrepeso/obesidad (18,4%) significativamente superiores ($p < 0,05$) a los de las mujeres (9,5%). El IMC de los varones era de 23,3 (IC-95%: 23,0-23,6) siendo significativamente superior ($p < 0,05$) al de las mujeres que era de 21,0 (IC-95%: 20,8-21,2).

En la tabla II se exponen y comparan los resultados del test kidmed entre ambos sexos. El 9,5% de la totalidad de la muestra tenían un índice kidmed bajo, un 62,1% intermedio y un 28,4% alto; siendo el valor medio del índice Kidmed de 6,17 (IC-95%:6,02-6,32).

Tabla II
Test de calidad de la dieta mediterránea en los universitarios por sexos

Test Kidmed	*Varones (%)*	*Mujeres (%)*	*Total (%)*
Toma una fruta o zumo de fruta todos los días	72,4	75,9	74,6
Toma una segunda fruta todos los días	31,3	32,6	32,1
Toma verduras frescas o cocinadas una vez al día*	52,1	68,3	62,1
Toma verduras frescas o cocinadas más de una vez al día*	12,0	21,8	18,1
Toma pescado por lo menos 2 ó 3 veces a la semana	49,8	56,9	54,2
Acude una vez o más a la semana a una hamburguesería*	33,2	13,9	21,2
Toma legumbres más de 1vez a la semana*	78,3	64,0	69,5
Toma pasta o arroz casi a diario (5 o más veces por semana)*	47,0	22,7	31,9
Desayuna un cereal o derivado (pan, etc.)*	78,8	86,7	83,1
Toma frutos secos por lo menos 2 ó 3 veces a la semana*	33,2	24,1	27,5
Utilizan aceite de oliva en casa para cocinar	72,5	73,8	73,2
No desayuna todos los días	19,8	15,0	16,8
Desayuna un lácteo (leche, yogur, etc.)	92,2	91,8	91,9
Desayuna bollería industrial*	23,6	12,2	16,5
Toma 2 yogures y/o queso (40 g) cada día*	53,9	43,9	47,7
Toma dulces o golosinas varias veces al día	16,1	15,0	15,4
Índice KIDMED*			
≤ 3 (adherencia baja)	12,9	7,4	9,5
4-7 (adherencia intermedia)	60,8	62,9	62,1
≥ 8 (adherencia alta)	26,3	29,7	28,4

*$p < 0,05$

Tabla III
Grado de adherencia a la dieta mediterránea (índice de Kidmed) en relación con el tipo de residencia y situación nutricional

Índice de Kidmed	*Bajo %*	*Medio %*	*Alto %*
*Tipo de residencia**			
Familia	5,7	58,7	35,6
Colegio Mayor	11,1	63,9	25,0
Piso de estudiantes	11,2	65,8	23,0
*Estado nutricional**			
Subnutrición	9,5	64,3	26,2
Normalidad	8,5	62,4	29,1
Sobrepeso	15,5	57,7	26,8

*$p < 0,05$.

Aunque no existían diferencias significativas entre los valores medios del índice Kidmed entre ambos sexos (mujeres: 6,3 y varones: 6,0), el porcentaje de varones con una adherencia baja a la dieta mediterránea era significativamente superior (12,9%) al de las mujeres (7,4%). También existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) de distintos *ítems* entre ambos sexos. Los varones acudían una vez ó más a la semana a una hamburguesería, tomaban legumbres más de una vez a la semana, tomaban pasta o arroz casi a diario, tomaban frutos secos por lo menos 2 ó 3 veces a la semana, desayunaban bollería industrial y tomaban 2 yogures y/o queso todos los días con mayor frecuencia que las mujeres; mientras que las mujeres tomaban verduras frescas o cocinadas una vez y/o más de una vez al día y desayunaban cereales o derivados (pan, tostadas, etc.) con mayor frecuencia que los varones.

En la tabla III se exponen y comparan el grado de adherencia a la dieta mediterránea (índice de Kidmed) en relación con el tipo de residencia y el estado nutricional de los universitarios encuestados. Aquellos que vivían en residencia familiar presentaban unos valores porcentuales de adherencia alta a la dieta mediterránea (35,6%) significativamente superiores ($p < 0,05$) a los que vivían en colegio mayor (25%) o piso de estudiantes (23%); e inversamente los que vivían en colegio mayor (11,1%) o piso de estudiantes (11,2%) presentaban unos valores porcentuales de adherencia baja a la dieta mediterránea significativamente superiores ($p < 0,05$) a los de aquellos que vivían en residencia familiar (5,7%). Los universitarios que vivían en residencia familiar tenían un valor medio del índice de kidmed de 6,6 (IC-95%: 6,3-6,9) que era significativamente superior ($p < 0,05$) a los de aquellos que vivían en colegio mayor: 6,1 (IC-95%: 5,7-6,5) o piso de estudiantes: 5,9 (IC-95%: 5,6-6,2). El IMC de los universitarios que vivían en su residencia familiar era de 21,4 (IC 95%: 21,0-21,8), siendo significativamente inferior al de aquellos que vivían en colegio mayor: 22,3 (IC-95%: 22,0-22,6) o piso de estudiantes: 22,5 (IC-95%: 22,2-22,8). Los universitarios con sobrepeso tenían unos valores porcentuales de baja adherencia a la dieta mediterránea (15,5%) significativamente superiores ($p < 0,05$) a los de aquellos cuya situación nutricional era normal (8,5%).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el índice kidmed en relación la edad, estudios universitarios y área geográfica de procedencia (excluyéndose de la comparación a Navarra por su mayor proporción de universitarios con residencia familiar).

Discusión

Los *índices de valoración* de la calidad de la dieta mediterránea surgieron ante la necesidad de disponer de herramientas que permitieran evaluar y, más en concreto, determinar el grado de adherencia de los patrones alimentarios de la población a la dieta mediterránea[6,8,13,20-23,31]; y, de hecho, se han ido elaborando y utilizando diferentes índices basados en aspectos cualitativos y/o cuantitativos del consumo de los diferentes componentes "típicos" de la dieta mediterránea[24]. Aunque su especificidad ha sido cuestionada ya que el término "dieta mediterránea" es relativamente impreciso y, además, su laxitud conceptual se incrementa en relación con sus variantes conocidas[1,2,24,31,32]; los estudios epidemiológicos, que no experimentales, han corroborado la trascendencia de la adherencia a la dieta mediterránea en la salud humana[6,8,15,28,33] y su interrelación con determinados estilos de vida[13,20,29,34]. El test kidmed, muy fácil de cumplimentar por parte del encuestado e interpretar por parte del encuestador, elaborado a partir de los índices anteriores y/o principios que sustentan el patrón alimentario mediterráneo permite determinar de manera rápida el grado de adherencia de una población a la dieta mediterránea[25]. El índice Kidmed resultante constituye un instrumento que, por una parte, permite identificar de manera inmediata la población con hábitos alimentarios poco saludables; y, por otra parte, se ha constatado que una mayor puntuación garantiza un aporte de nutrientes en cantidades suficientes y proporciones adecuadas, lo que justificaría su empleo[27,29,30,35].

La muestra seleccionada aleatoriamente reflejaba las características epidemiológicas del universitario medio del *campus* de Pamplona de la Universidad de Navarra[36]. Se trataba de jóvenes, entre 18 y 25 años de edad, procedentes de las distintas áreas geográficas del territorio nacional, lo que explicaría que una amplía mayoría de ellos residieran fuera del domicilio familiar, generalmente compartiendo piso con otros compañeros y, en menor proporción, en colegios mayores. Esta eventualidad permite considerar que los datos aportados no quedan circunscritos exclusivamente al entorno navarro sino que adquieren una dimensión más general.

Al analizar las respuestas de los distintos *ítems* se advierte que apenas el 28,4% de los jóvenes encuestados referían tener unos hábitos alimentarios compatibles con el patrón mediterráneo (alta adherencia). Al

ser la primera vez que se utiliza el índice kidmed en una población de estas características —de hecho, se ha utilizado casi exclusivamente en población infantil y adolescente— no existen datos anteriores comparables. Los estudios españoles publicados al respecto muestran unos valores de óptima adherencia a la dieta mediterránea del 48,5%[25,35] y 42,9%[25,37] en la edad pediátrica y adolescencia, respectivamente; aunque estas cifras son sensiblemente inferiores en otros países mediterráneos[29,30]. Teniendo en cuenta que los universitarios hace unos pocos años fueron adolescentes, y salvando las diferencias metodológicas, cabría considerar la existencia de un progresivo deterioro de la adherencia a la dieta mediterránea que ya se comienza a inferir entre los adolescentes[37]. En líneas generales, cabe destacar que los universitarios encuestados no alcanzaban las recomendaciones de consumo de la mayoría de los alimentos que constituyen la base de la pirámide de la alimentación mediterránea; es decir, de frutas (apenas el 32,1% tomaba diariamente una segunda pieza), de verduras y hortalizas (apenas el 18,1% tomaban diariamente una segunda ración), de frutos secos (apenas el 27,5% los tomaban durante la semana) y de pasta o arroz (apenas el 31,9% los tomaban casi a diario); y, además, el consumo de yogures y/o queso también era proporcionalmente bajo. Por otro lado, también cabe subrayar como un porcentaje relativamente importante de estos jóvenes desayunaban bollería industrial (el 16,5% de los encuestados) o tomaban dulces diariamente (el 15,4% de los encuestados); y conviene señalar que estos alimentos ocupan la cúspide de la pirámide nutricional y, por tanto, su frecuencia de consumo debería ser esporádica. La dieta mediterránea, al mismo tiempo que un prototipo de dieta saludable, representa un estilo de vida circunscrito a un marco climático y/o geográfico determinado[1-4,10,32]; y, en este sentido, la tendencia de los universitarios a frecuentar hamburgueserías (el 21,2% de los encuestados lo hacía una o más veces a la semana) y/o la falta de regularidad en el desayuno (el 16,8% de los encuestados no desayunaban diariamente) denotan, en gran medida, una perdida del legado cultural que representa la dieta mediterránea. El aceite de oliva constituye un elemento esencial de la cultura mediterránea que indefectiblemente prevalece en las diferentes etnias y/o países mediterráneos actuales y que, en gran medida, es responsable de los efectos beneficiosos atribuidos a este patrón dietético[4,38]; lo que explicaría, en gran medida, el consumo culinario del aceite de oliva en los respectivos tipos de residencia mayoritariamente manifestado por los encuestados.

Se han observado sensibles diferencias en el grado de adherencia a la dieta mediterránea en relación con el tipo de residencia. Mientras el 35,6% de los universitarios que residían en su domicilio familiar tenían una valoración óptima del índice Kidmed (adherencia alta), entre aquellos que vivían en pisos con otros compañeros —por cierto, la mayoría de los universitarios encuestados— apenas un 23% alcanzaban dicha valoración. Y mientras el 11,2% de los que vivían en pisos de estudiantes tenían una dieta de muy baja calidad (baja adherencia), estas cifras apenas alcanzaban el 5,7% entre aquellos que vivían con sus familias. Esta eventualidad pone de manifiesto, por una parte, la existencia de un cierto factor familiar conservador de las costumbres dietéticas tradicionales y, a la vez, una tendencia entre los universitarios con unas condiciones de vida más autónomas —aquellos que al proceder de otra área geográfica tenían que compartir vivienda con otros compañeros fuera del contexto familiar— a adoptar los nuevos patrones occidentales de hábitos alimentarios, caracterizados por un consumo cada vez mayor de alimentos procesados, en detrimento de la cocina mediterránea basada en una amplia diversidad de alimentos naturales y frescos. No obstante, si bien los universitarios que vivían con sus familias gozaban de una mayor adherencia a la dieta mediterránea; el 71,6% de los universitarios, sin diferencias entre sexos, mostraban la necesidad de mejorar su patrón alimentario como consecuencia de la pérdida de unos hábitos dietéticos tradicionales de nuestro entorno geográfico lo que, por un lado, permitiría considerar que en una proporción importante de universitarios existiría cierto riesgo de padecer alguna carencia y/o desequilibrio nutricional[27] y, por otra parte, hace temer sobre una virtual desaparición de la dieta mediterránea a corto y/o medio plazo[13,17-19].

También se han observado diferencias significativas entre el estado nutricional de estos jóvenes en relación con el grado de adherencia a la dieta mediterránea. Es decir, aquellos universitarios que mostraban una peor calidad nutricional y/o baja adherencia a la dieta mediterránea tenían un mayor riesgo de tener sobrepeso, lo que corrobora el efecto protector que posee una dieta equilibrada y, en este caso concreto, la dieta mediterránea sobre el sobrepeso, tal y como ha sido señalado por diversos autores[8,28]. Y una vez más, en el caso de los universitarios, la residencia familiar tendría un efecto positivo sobre su situación nutricional en contraste con aquellos que procedentes de otras áreas geográficas vivían en colegios mayores y, especialmente, en pisos con otros estudiantes.

De los resultados obtenidos se desprende la necesidad que tiene la población en general, y más en concreto los universitarios, de una educación nutricional. Este grupo poblacional debería conocer que la dieta mediterránea, como prototipo de alimentación saludable, contribuye al mantenimiento de un óptimo estado de salud y que, aunque incluye todos los alimentos, su frecuencia de consumo debe seguir las pautas indicadas en la pirámide nutricional[2]. Por tanto, las normas dietéticas aplicables a estos universitarios consistirían básicamente en incrementar el consumo diario de fruta fresca, verduras y hortalizas frescas y/o crudas, pastas y/o arroz, frutos secos, leche y derivados, principalmente yogur y/o queso, así como legumbres y pescados por lo menos 2 ó 3 veces por semana; además de fomentar el consumo de aceite de oliva como única

grasa culinaria. Por otro lado, habría que recomendar el consumo ocasional de bollería industrial y dulces; además de insistir en la importancia de un desayuno diario que incluya cereales, lácteos y frutas[39]. Conviene advertir que este estudio adolece de una serie de limitaciones metodológicas, ya que no se registraron variables tales como características sociodemográficas, status socioeconómico familiar, nivel de estudios paternos y/o maternos, actividad física, hábitos sedentarios (siesta, televisión, ordenadores, horas de estudio, etc.) que definen el estilo de vida de los encuestados y que podrían condicionar, en cierta medida, el grado de adherencia a la dieta mediterránea[13,20,28-30,40].

Sería conveniente diseñar programas de educación nutricional con el propósito de conseguir que la población en general, y los jóvenes en particular, estuvieran en condiciones de consumar una alimentación saludable. Para ello, los poderes públicos deberían promover el consejo dietético en programas de atención primaria y desarrollar programas de educación nutricional en la enseñanza reglada. Es más, dada la trascendente relación entre la dieta y el estado de salud, cabría plantearse la posibilidad de que pudieran incluirse materias de dietética y nutrición humana en los *curriculum* universitarios.

Referencias

1. Helsing E. Traditional diets and disease patterns of the Mediterranean, circa 1960. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl.): 1329-37.
2. Willet WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl.): 1402-6.
3. Trichopoulou A y Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 55: 383-9.
4. Díaz I, Gascón E, Lázaro S y Maximiano C. Guía de la Alimentación Mediterránea. Ed. Empresa Pública Desarrollo Agrario y Pesquero. Consejería de Agricultura y Pesca. Junta de Andalucía. 2007.
5. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality–olive oil and beyond. *New Engl J Med* 2003; 348: 2595-96.
6. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulou D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
7. Trichopoulou A, Naska A, Antoniou A, Friel S, Trygg K y Turrini A. Vegetable and fruit: the evidence in their favour and the public health perspective. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 63-9.
8. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes* 2006; 30: 350-8.
9. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
10. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27-47.
11. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini, GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
12. Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001; 4: 1399-1402.
13. Sánchez-Villegas A, Martinez JA, De Irala I y Martinez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002; 41: 249-57.
14. Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D y Pous A. Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean type diet, still provide adequate antioxidant nutrient intakes? *Eur J Nutr* 2005; 44: 204-13.
15. Sofi F, Vecchio S, Giuliani G, Martinelli F, Marcucci R, Gori AM, et al. Dietary habits, lifestyle and cardiovascular risk factors in a clinically healthy Italian population: the "Florence" diet is not Mediterranean. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 584-91.
16. Bollat P, Durá T. Modelo dietético de los universitarios. *Nutr Hosp* 2008; 23: 619-20.
17. Serra-Majem L, García-Closas R, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study. *Public Health Nutrition* 2001; 4: 1433-38.
18. Tur JA, Romaguera D y Pons A. Food consumption patterns in a mediterranean region: does the mediterranean diet still exist? *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 193-201.
19. Guerra A, Feldl F y Koletzko B. Fatty acid composition of plasma lipids in healthy Portuguese children: is the Mediterranean diet disappearing? *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 78-81.
20. González CA, Argilaga S, Agudo A, Amiano P, Barricarte A, Beguiristain JM et al. Diferencias sociodemográficas en la adhesión al patrón de dieta mediterránea en poblaciones de España. *Gac Sanit* 2002; 16: 214-21.
21. Tur JA, Romaguera D y Pons A. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands. *Br J Nutr* 2004; 92: 341-6.
22. Alberti-Fidanza A, Findanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutrition* 2004; 7: 937-41.
23. Gerber M. Qualitative methods to evaluate Mediterranean diet in adults. *Public Health Nutrition* 2006; 9: 147-51.
24. Bach A, Serra-Majem Ll, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutrition* 2006; 9: 132-46.
25. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C et al. Food, Youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition* 2004; 7: 931-5.
26. Martínez MI, Hernández MD, Ojeda M, Mena R, Alegre A et al. Desarrollo de un programa de educación nutricional y valoración del cambio de hábitos alimentarios saludables en una población de estudiantes de Enseñanza Secundaria Obligatoria *Nutr Hosp* 2009; 24: 504-10.
27. Serra-Majem LI, Ribas L, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl. 1): 35-9.
28. Kontogianni MD, Farmaki AE, Vidra N, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Associations between lifestyle patterns and body mass index in a sample of Greek children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 215-21.
29. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S et al.Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008; 138: 1951-56.
30. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Level of adherence to the Mediterranean diet among children from Cyprus: the CYKIDS study. *Public Health Nutr* 2009; 12: 991-1000.
31. 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: 369-76.
32. Ferro-Luzzi A, Branca F. Mediterranean diet, Italian-style: prototype of a healthy. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl.): 1338-45.
33. Trichopoulou A. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 991-5.
34. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Martinez-González MA, De Irala-Estévez J. Gender, age, socio-demographic and

lifestyle factors associated with major dietary patterns in the Spanish Project SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Eur J Nutr* 2003; 57: 285-292.
35. 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 Nutrition* 2009; 12: 1408-12.
36. Durá T. Ingesta de leche y derivados lácteos en la población universitaria. *Nutr Hosp* 2008; 23: 91-6.
37. Ayechu A, Durá T. Dieta mediterránea y adolescentes. *Nutr Hosp* 2009; 24: 759-60.
38. López J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 361-5.
39. Nicklas TA, Reger C, Myers y O'Neil C. Breakfast consumption with and without vitamin-mineral supplement use favourably impacts daily nutrient intake of ninth-grade students. *J Adolesc Health* 2000; 27: 314-21.
40. Lazarou C, Panagiotakos DB, Kouta C, Matalas AL. Dietary and other lifestyle characteristics of Cypriot school children: results from the nationwide CYKIDS study. *BMC Public Health* 2009; 9: 147-57.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):609-613
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD)

M. Rodríguez Sangrador[1], B. Beltrán de Miguel[1], C. Cuadrado Vives[1] y O. Moreiras Tuni[2]

[1]Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España. [2]Fundación Española de la Nutrición (FEN). Madrid. España.

Resumen

Introducción: **Mujeres adolescentes y de edad avanzada son importantes grupos de riesgo de sufrir déficit de vitamina D.**

Objetivo: **Analizar las diferencias en la ingesta y estatus bioquímico de vitamina D, y en los hábitos de exposición solar de las participantes españolas —adolescentes y mujeres de edad avanzada— del Estudio de los Cinco Países (Proyecto Optiford).**

Métodos: **Se aplicaron cuestionarios homologados y validados (estilo de vida, frecuencia de consumo de alimentos, etc), análisis bioquímico de 25-hidroxivitamina D y PTH, y evaluación de la exposición solar (dosímetro UV VioSpor).**

Resultados: **La exposición solar media de las adolescentes (1.519 J/m^2) duplicó la de las mayores (740 J/m^2). Las adolescentes presentaron un mejor estatus de vitamina D (61,55 nmol/l en verano y 45,81 nmol/l en invierno) que las ancianas (40,32 nmol/l en verano y 30,08 nmol/l en invierno) (p < 0,0001).**

Conclusiones: **Los hábitos de exposición solar difieren significativamente entre adolescentes y mujeres de edad. Este hecho, junto con la menor aptitud para la síntesis cutánea de vitamina D en las segundas, puede justificar el peor estatus en esta vitamina.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:609-613)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5213

Palabras clave: *Vitamina D. Exposición solar. Mujeres. Dieta. España.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF VITAMIN D STATUS AND SOLAR EXPOSITION HABITS IN ADOLESCENT AND ELDERLY SPANISH WOMEN. THE FIVE COUNTRIES STUDY (OPTIFORD PROJECT)

Abstract

Introduction: **Vitamin D deficiency is known to be very common in adolescent girls and elderly women.**

Aim: **To analyze vitamin D status, vitamin D intake and solar exposure of Spanish participants in The Five Countries Study of Optiford Project.**

Methods: **Questionnaires approved and validated of lifestyle and food consumption frequency applied. The biochemical analysis of 25-hidroxivitamin D and PTH and the evaluation of the solar exposure (dosymeter UV VioSpor) were carried out.**

Results: **The average solar exposure of adolescent girls (1,519 J/m^2) was double than elderly women (740 J/m^2). The vitamin D status of adolescent girls in summer and winter was better than elderly women.**

Conclusions: **Solar exposure habits are different between the two age groups. This fact, jointly to the lower body's capacity to synthesize Vitamin D through exposure to the sun in the elderly, may justify the worse vitamin D status in this age group.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:609-613)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5213

Key words: *Vitamin D. Solar exposure. Women. Diet. Spain.*

Correspondencia: Mónica Rodríguez Sangrador.
Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.
Pza. Ramón y Cajal, s/n.
28040 Madrid
E-mail: monica.r.sangrador@gmail.com

Recibido: 10-II-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

Abreviaturas

IR: Ingestas recomendadas.
PTH: Hormona paratiroidea o parathormona.
S-25-OHD: 25-hidroxivitamina D sérica.
UV: Ultravioleta.

Introducción

Las mujeres adolescentes y de edad avanzada son dos importantes grupos de riesgo de sufrir déficit de vitamina D. Cada vez hay mayor evidencia de que, además del papel bien conocido sobre la salud músculo-esquelética, el estado nutricional en vitamina D puede estar relacionado con otras enfermedades no esqueléticas[1].

El cuerpo humano obtiene la vitamina D de la dieta —principalmente de alimentos de origen animal en forma de colecalciferol (vitamina D_3)[2]— y de la síntesis cutánea —tras exponerse a las radiaciones UVB—, siendo esta última la principal fuente. Los suplementos farmacológicos (normalmente a base de ergocalciferol —vitamina D_2—) pueden ser también una fuente adicional aconsejable en algunas situaciones de riesgo[3].

El Estudio de los Cinco Países, estudio transversal y observacional, perteneciente al proyecto OPTIFORD (Towards a strategy for optimal vitamin D fortification) —financiado por la Unión Europea (QLRT-2000-00623)— tiene como objeto conocer el estatus de vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada, de cinco países europeos (Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia), en función de los distintos hábitos alimentarios y conductuales (exposición al sol y consumo de suplementos). Nuestro equipo de trabajo del Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) fue el encargado de realizar este estudio en España.

Objetivos

Hasta el momento ya se han publicado los resultados correspondientes al grupo de mujeres de edad avanzada[4] y al grupo de mujeres adolescentes[5], por lo que en este trabajo se analizan las diferencias existentes entre ambos grupos, en relación al estatus de vitamina D, ingesta de vitamina D y calcio, y conducta ante la exposición al sol.

Métodos

La muestra real estuvo constituida por 47 mujeres caucasianas adolescentes de la Comunidad de Madrid con edades comprendidas entre los 11 y los 13 años, siendo la edad media 12,7 ± 0,5 años y por 53 mujeres caucasianas de vida independiente de 70 a 74 años, siendo la edad media 72 ± 1,6 años. La muestra seleccionada no fue sometida a ningún criterio preliminar de exclusión. Todas las personas que mostraron interés por participar y dieron su consentimiento previo de participación —en el caso de las menores también sus tutores— fueron incluidas en el estudio.

Los datos se recogieron mediante dos entrevistas personales realizadas a cada una de las participantes, una en verano y otra en invierno. La visita de verano se llevó a cabo en el período de julio a septiembre del 2002, y la de invierno en marzo del 2003. En ambas, la información fue recogida por personal cualificado y entrenado, utilizando distintos cuestionarios, previamente homologados y validados para todos los países participantes.

Cuestionario general

El cuestionario general estandarizado fue distinto según la visita y el grupo de edad al que se le realizó[4,5]. En él se recogía, principalmente, información sobre el estado de salud (enfermedades, consumo de medicamentos y suplementos de vitamina D y/o calcio, etc) y los hábitos de exposición al sol (frecuencia con la que están al aire libre, actitud ante la exposición solar, ropa utilizada, uso de cremas fotoprotectoras, etc.).

Medida de la exposición solar

Esta prueba se llevó a cabo en la visita de verano, época en la que la radiación solar UV es mayor. Para la medida de la exposición solar cada participante llevó durante una semana un dosímetro UV VioSpor y cumplimentaron un cuestionario diario sobre la actitud ante la exposición solar (tiempo que pasan al aire libre, ropa utilizada, etc.).

La descripción del uso y colocación del dosímetro así como el mecanismo del mismo y del cuestionario aparecen recogidos en las dos publicaciones previas que sobre este estudio se han hecho[4,5].

Análisis bioquímico

Las extracciones sanguíneas, tomadas en las dos visitas, se realizaron en la vena antecubital con el sujeto sentado y después de una noche de ayuno. La 25-hidroxivitamina D sérica (S-25-OHD) se analizó en el *Danish Institute for Food and Veterinary Research*, Søborg (Dinamarca) mediante HPLC, mientras que el análisis de la hormona paratiroidea sérica (PTH) se realizó en el *Department of Applied Chemistry and Microbiology, Division of Nutrition* (Universidad de Helsinki, Finlandia) mediante el método IRMA.

Para el juicio del estatus de vitamina D, el proyecto OPTIFORD propuso una escala gradual con los valores de la concentración sérica de la 25-OHD: estatus adecuado (> 50 nmol/l), insuficiencia (≤ 50 nmol/l) y deficiencia (≤ 25 nmol/l)[6].

Tabla I
Asociación entre adolescentes y mujeres de edad

Variables	*Adolescentes*	*Mujeres de edad*	*Δ Media*	*P*[1]
	Media	*Media*		
Dosímetro (J/m²)				
Verano	1.519	740	779	< 0,0001
Tiempo (horas/día) al aire libre				
Verano	4,7	3,4	1,3	0,0004
25-OHD (nmol/l)				
Verano	61,55	40,32	21,23	< 0,0001
Invierno	45,81	30,08	15,73	< 0,0001
Diferencia	-15,01	-10,92	-4,09	0,12
PTH (pmol/l)				
Verano	2,54	4,09	-1,56	< 0,0001
Invierno	2,33	4,10	-1,77	< 0,0001
Diferencia	-0,24	0,11	-0,35	0,17
Ingesta vitamina D (μg/día)				
Verano	4,68	5,17	-0,49	0,60
Invierno	4,65	4,70	-0,05	0,96
Ingesta Ca (mg/día)				
Verano	1.398	1.377	21	0,87
Invierno	1.219	1.073	146	0,21

[1]Test "t" de Student para dos muestras.

Estudio dietético

Se diseñó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos estandarizado y selectivo que recogía información sobre la frecuencia de consumo durante el mes anterior a la visita (verano e invierno), de aquellos alimentos que, en la dieta media española, contribuyen al 95% de la ingesta de vitamina D y al 75% en el caso del calcio.

Para la codificación y el estudio de la composición de todos los alimentos se utilizó la tabla de composición de alimentos de Moreiras y cols.[4,5,7].

Análisis estadístico

Cuando las variables cumplían las exigencias de normalidad y homogeneidad de las varianzas se aplicó la estadística paramétrica, empleándose la "t" de Student para dos muestras y para estudiar la posible asociación entre dos variables categóricas se realizó el test de la $\chi 2$.

Resultados

De forma muy significativa ($p < 0,0001$), la exposición solar media de las adolescentes, tras llevar el dosímetro UV BioSpor durante una semana en el verano de 2002, fue de 1.519 J/m², aproximadamente el doble que la de las mujeres de edad avanzada (740 J/m²). Además, durante esa semana, las adolescentes pasaron significativamente ($p = 0,0004$) más tiempo al aire libre (4,7 horas) que las mujeres de edad avanzada (3,4 horas) (tabla I).

Al analizar la actitud ante la exposición solar durante el verano entre los dos grupos también se encuentran diferencias muy significativas ($p < 0,0001$). Mientras que el 57% de las mujeres de edad "evitaba ponerse al sol" al 40% de las adolescentes "le gustaba estar frecuentemente al sol". Además, hay más adolescentes (49%) que "a veces se ponían al sol" que mujeres de edad avanzada (32%), repercutiendo todo ello en el estatus de vitamina D (tabla II).

Tanto en verano como en invierno, las adolescentes (61,55 nmol/l en verano y 45,81 nmol/l en invierno)

Tabla II
Actitud ante la exposición solar en verano [n (%)]

	Evitan el sol	*A veces se ponen al sol*	*Se ponen frecuentemente al sol*	*P*[1]
Adolescentes	5 (11)	23 (49)	19 (40)	< 0,0001
Mujeres de edad	30 (57)	17 (32)	6 (11)	

[1]Test de la χ^2.

tuvieron, de forma muy significativa ($p < 0,0001$), mayores niveles de S-25OHD que las mujeres de edad avanzada (40,32 nmol/l en verano y 30,08 nmol/l en invierno). Por el contrario, las mujeres de edad avanzada tuvieron mayores concentraciones séricas de PTH (4,09 pmol/l en verano y 4,10 pmol/l en invierno) que las adolescentes (2,54 pmol/l en verano y 2,33 pmol/l en invierno) ($p < 0,0001$).

En lo referente a las ingestas dietéticas de calcio y vitamina D no hubo diferencias significativas, en ninguna de las dos visitas (tabla I). En el caso de las adolescentes, en ambas visitas, se alcanzó el 93% de las recomendaciones de vitamina D (5 μg/día)[7] y se superaron las recomendaciones de calcio (1.000 mg/día)[7]. Por el contrario, en el caso de la mujeres de edad avanzada únicamente se cubrieron el 34,5% y el 31,3% (verano e invierno, respectivamente) de las IR de vitamina D (15 μg/día)7, mientras que se superaron con creces (172% en verano y 134% en invierno) las IR de calcio (800 mg/día)[7].

Discusión

Las diferencias biológicas entre las adolescentes y las mujeres de edad hacen compleja la comparación en el estado en vitamina D de estos dos grupos. Este hecho justifica que, a parte del Estudio de los Cinco Países, existan pocos estudios en los que se comparen el estatus de vitamina D y los hábitos conductuales en relación a la exposición solar de mujeres adolescentes y de edad avanzada[8].

Si comparamos nuestros datos con los obtenidos por los otros países participantes en el Estudio de los Cinco Países encontramos diferencias en el estatus de vitamina D durante el invierno. Las adolescentes del resto de los países participantes (norte de Europa) presentan un estatus medio de vitamina D inferior (alrededor de 10 nmol/l) al de las mujeres de edad[6], comportamiento contrario al encontrado en España, donde las adolescentes presentan mejor estatus que las mujeres de edad, siendo la diferencia entre los estatus medios de 15,73 nmol/l. Acorde con estos resultados están los encontrados en el estudio irlandés de McCarthy y cols., que también compara mujeres de edad con adolescentes[8].

Numerosos son los estudios en donde queda reflejada la variación estacional de los niveles de S-25-OHD, siendo más bajos los valores al final del invierno y más altos al final del verano[9,10,11]. Comparando entre grupos de edad, en un estudio realizado en Massachussets a individuos mayores de 18 años, se encontró que los sujetos con mayor variación estacional en los niveles de S-25-OHD eran los del grupo de 18 a 29 años[12]. En nuestro caso, son también las más jóvenes, adolescentes, las que tienen mayor variación en los niveles de S-25-OHD (-15,01 nmol/l) al pasar del verano al invierno, siendo en esta estación, para los dos grupos, donde se encuentran menores niveles.

Al igual que en otros estudios realizados con distintos grupos de edad, se observa que con la edad se incrementa la concentración sérica de PTH[13] y disminuyen los niveles de S-25-OHD[14,15]. Esto puede ser debido a la menor capacidad de síntesis cutánea de vitamina D, al menor tiempo de exposición solar, a la utilización de vestimentas que cubren una mayor área corporal y/o a la actitud hacia la exposición solar (evitar o no ponerse al sol) que tienen las personas de edad.

El peor estado nutricional en vitamina D de la población femenina de mayor edad ha de tratar paliarse, en primer lugar, con una adecuada exposición solar y con un aumento de la ingesta de este nutriente a través de la dieta, valorando en cada caso concreto las ventajas de una posible suplementación farmacológica.

Agradecimientos

Al resto de los investigadores del proyecto OPTIFORD: Ellen Trolle, Heddie Mejborn, Rikke Andersen, Lars Ovesen, Jette Jakobsen, Tue Christensen, Anders Møller, Karin Hess Ygil, Henning Klarlund, Leif Bøgh-Sørensen, Christian Mølgaard, Kim Fleischer Michaelsen, Birgitte Hermansen, Christel Lamberg-Allardt, Merja Kärkkäinen, Heli Viljakainen, Anna-Mari Natri, Kevin Cashman, Albert Flynn, Mairead Kiely, Maria O'Brien, Jadwiga Charzewska y Gregorio Varela-Moreiras. Y, especialmente, a las investigadoras españolas Laura Quintanilla y Nieves Lillo y al resto de colaboradores que realizaron el trabajo de campo del estudio en nuestro país. A la UE que financió el proyecto OPTIFORD, dentro del V Programa Marco, y al MECD.

Referencias

1. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (11): 709-15.
2. Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. *Public Health Nutr* 2011; 14 (2): 340-6.
3. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (7): 1299-310.
4. Rodríguez M, Beltrán B, Quintanilla L, Cuadrado C, Moreiras O. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada. Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 567-576.
5. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. 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). *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 755-762.

6. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT y cols. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J of Clin Nutr* 2005; 59: 533-541.
7. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 9ª edición. Madrid: Pirámide, 2005.
8. McCarthy D, Collins A, O'Brien M, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Charzewska J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D intake and status in Irish elderly women and adolescent girls. *Ir J Med Sci* 2006; 175 (2): 14-20.
9. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20 (11): 1807-20.
10. Gozdzik A, Barta JL, Weir A, Cole DE, Vieth R, Whiting SJ, Parra EJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations fluctuate seasonally in young adults of diverse ancestry living in Toronto. *J Nutr* 2010; 140 (12): 2213-20.
11. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
12. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American Journal of Medicine* 2002; 112: 659-662.
13. Kinyamu H.K, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65: 790-797.
14. Dubbelman R, Jonxis JHP, Muskiet FAJ, Saleh AEC. Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curaçao (The Netherlands Antilles) as compared with their counterparts in The Netherlands. *American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 58: 106-109.
15. Cioffi M, Corradino M, Gazzerro P, Vietri MT, Di Macchia C, Contursi A, Colicigno R, Catalano T, Molinari AM. Serum concentrations of intact parathyroid hormone in healthy children. *Clinical Chemistry* 2000; 46 (6): 863-864.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):614-621
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Mineral and/or milk supplementation of fruit beverages helps in the prevention of H_2O_2-induced oxidative stress in Caco-2 cells

A. Cilla[1], J. M. Laparra[2], A. Alegría[1] and R. Barberá[1]

[1]*Nutrition and Food Chemistry. Faculty of Pharmacy. University of Valencia. Burjassot. Valencia. Spain.* [2]*Microbial Ecophysiology and Nutrition Group. Agrochemistry and Food Technology Institute (IATA). Spanish National Research Council (CSIC). Burjassot. Valencia. Spain.*

Abstract

Introduction: **Fruit beverages are commonly supplemented with milk, vitamins and/or minerals in order to improve their healthy effects by providing some bioactive components that can act additively or synergistically against oxidative stress.**

***Aims*: To test whether iron, zinc, and milk added to fruit beverages do not affect the cytoprotective effect against oxidative damage to Caco-2 cells through GSH-related enzymes induction and cell cycle progression preservation, in comparison with non-supplemented fruit beverage.**

***Methods*: Caco-2 cells were incubated 24 h with the bioaccessible fraction (BF) of eight fruit beverages with/without iron and/or zinc, and/or milk, and then challenged with H_2O_2 (5 mmol L^{-1} -2 h). Mitochondrial enzyme activities (MTT test), GSH-Rd and GSH-Px enzyme activities, cell cycle progression and caspase-3 activity were measured.**

***Results and discussion*: Fruit beverages prevented the deleterious effect of H_2O_2 on cell viability, with almost all samples reaching control basal levels. Only independent iron or zinc supplementation with/without milk exerted positive effects upon GSH-Rd activity. Both minerals with milk, afforded improved preservation of GSH-Px activity. All samples prevented the decrease in the G1 phase of cell cycle induced by H_2O_2, except iron supplemented samples with/without milk, but none of them avoided the increase in sub-G1 phase. However, this fact was not associated to caspase-3 activity, with a probable positive effect of zinc upon this parameter.**

***Conclusion*: Mineral and/or milk supplementation of fruit beverages helps in the prevention of oxidative stress in Caco-2 cells based on cell viability maintenance, GSH-related enzymes activation, cell cycle distribution preservation and inhibition of caspase-3 activation.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:614-621)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5186

Key words: *Caco-2 cells. Fruit beverages. Minerals. Milk. Oxidative stress.*

Correspondence: Antonio Cilla Tatay.
Nutrition and Food Chemistry.
Faculty of Pharmacy. University of Valencia.
Avda. Vicente Andrés Estellés, s/n.
46100 Burjassot. Valencia. España.
E-mail: antonio.cilla@uv.es

Recibido: 13-I-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

LA ADICIÓN DE MINERALES Y/O LECHE A BEBIDAS A BASE DE ZUMO DE FRUTAS AYUDA EN LA PREVENCIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR H_2O_2 EN CELULAS CACO-2

Resumen

***Introducción*: En la actualidad las bebidas a base de zumo de frutas llevan adicionadas leche, vitaminas y/o minerales con objeto de mejorar sus efectos beneficiosos para la salud mediante el aporte de numerosos compuestos bioactivos que pueden actuar de forma aditiva o sinérgica frente al estrés oxidativo.**

***Objetivos*: Evaluar si la adición de hierro, cinc y leche a las bebidas a base de zumo de frutas no afecta al efecto citoprotector frente al daño oxidativo en células Caco-2 a través de la inducción de enzimas del ciclo del GSH y la preservación de la progresión del ciclo celular, en comparación con la bebida a base de zumo de frutas no suplementada.**

***Métodos*: Las células Caco-2 se incubaron 24 h con las fracciones bioaccesibles (FB) de ocho bebidas a base de zumo de frutas con/sin hierro y/o cinc y/o leche, y se sometieron a estrés oxidativo con H_2O_2 (5 mmol L^{-1}-2 h). Se determinó la actividad enzimática mitocondrial (test MTT), la actividad de las enzimas GSH-Rd y GSH-Px, la progresión del ciclo celular y la actividad de la enzima caspasa-3.**

***Resultados y discusión*: Las bebidas a base de zumo de frutas previnieron del efecto perjudicial del H_2O_2 sobre la viabilidad celular, con casi todas las muestras alcanzando los niveles basales del control. Sólo la adición independiente de hierro o cinc con/sin leche ejerció efectos positivos sobre la actividad de la enzima GSH-Rd. Por otra parte, ambos minerales con leche proporcionaron una mejor preservación en la actividad de la enzima GSH-Px. Todas las muestras previnieron el descenso en la fase G1 del ciclo celular inducido por el H_2O_2, excepto la muestra adicionada de hierro, pero ninguna de ellas evitó el incremento en la fase subG1 del ciclo celular. Sin embargo, este hecho no estuvo asociado con la actividad de la enzima caspasa-3, con un probable efecto positivo del cinc sobre este parámetro.**

***Conclusión:* La adición de minerales y/o leche a las bebidas a base de zumo de frutas ayuda en la prevención de estrés oxidativo en células Caco-2 mediante el mantenimiento de la viabilidad celular, activación de enzimas del ciclo del GSH, preservación de la progresión del ciclo celular e inhibición en la activación de la enzima caspasa-3.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:614-621)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5186

Palabras clave: *Células Caco-2. Bebidas a base de frutas. Minerales. Leche. Estrés oxidativo.*

Abbreviations

BF: Bioaccessible fraction.
GSH: Glutathione.
GSH-Rd: Glutathione reductase.
ROS: Reactive oxygen species.
$\Delta\psi_m$: Mitochondrial membrane potential.
SOD: Superoxide dismutase.
MTT: 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,3-diphenyl tetrazolium bromide.
CPPs: Caseinophosphopeptides.
GSH-Px: Glutathione peroxidase.

Introduction

The growing interest in functional foods has stimulated intensive research aimed at understanding their health benefits. At present, fruit beverages are commonly supplemented with milk, vitamins and/or minerals such as iron and zinc in order to improve their healthy effects by providing some of the so-called bioactive components.[1,2] Fruits[3] and citrus juices[4] contain many antioxidant compounds that can act additively or synergistically[5] against oxidative stress. In addition to their positive effect upon micronutrient bioavailability, a potential antioxidant role for isolated caseinophosphopeptides (CPPs) provided by milk, and formed during gastrointestinal digestion, has been suggested.[6,7]

Oxidative stress impairs the intracellular redox status, which is known to play a critical role in cell function and regulate cell proliferation.[8] It has been reported that human intestinal (Caco-2) cells metabolize reactive oxygen species (ROS) through the glutathione (GSH) cycle, and that intracellular GSH depletion reflects oxidative damage.[9] Physiologically, the functionality of the GSH cycle is conditioned by the mitochondrial production of reducing equivalents, and GSH precursors or intracellular GSH concentration has been found to affect cell proliferation.[10] Oxidative stress results in an imbalance between ROS accumulation and antioxidant defense systems in cells, thereby affecting mitochondrial integrity.[11,12] ROS accumulation affects the cell cycle checkpoints and control systems that regulate cell proliferation.[13,14]

Caco-2 cells have been successfully used to examine the effects of different foods, or food extracts, against oxidative stress, including phenolic apple juice extract,[15] plants (sage, rosemary and oregano)[16] and anthocyanin blackberry extracts,[17] or carotenoids[18] and flavonoids.[19] These studies have not considered aspects such as the potential instability and structural changes of antioxidants during digestion and/or interaction with other food components in the gut. Accordingly, the antioxidant capacity inherent to foods or their individual components may be overestimated.

Several *in vitro* procedures simulating the human gastrointestinal digestion process have been developed to evaluate the stability and bioaccessibility of carotenoids in commonly consumed herbs,[20] and antioxidant compounds (such as polyphenols) in raspberry[21] and in fruit beverages.[11,22-24] The antioxidant effect of bioaccessible fractions of fruit beverages, with/without skimmed milk and/or mineral supplements, against H_2O_2-induced oxidative damage to fully differentiated Caco-2 cells[11] has been described. Although the bioaccessible fraction of fruit beverages did not prevent intracellular ROS accumulation, a more preserved mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi m$) and thus mitochondrial enzyme activity, was observed.[11] To the best of our knowledge, little information is available on the H_2O_2-mediated effects and potential cytoprotective action of fruit beverages supplemented with minerals and/or milk upon the cell cycle progression of fully differentiated Caco-2 cells. In this respect, as far as we are aware, only Laparra et al.[7] have reported the positive effect of isolated CPPs and bioaccessible fraction of fruit beverages with/without milk upon the H_2O_2-mediated decrease in the G1 phase cell population; in addition, these samples preserved GSH-reductase activity - a sensitive biomarker of H_2O_2-induced oxidative stress.

Objectives

Taking these facts into account, and based on previous findings in which the total antioxidant capacity of these beverages was not reduced by either gastrointestinal digestion or mineral and/or milk supplementation,[23] the present study continues previous work[11] and reflects novel data with the aim of determining if dietary factors such as iron, zinc, and milk added to fruit beverages do not adversely affect the cytoprotective effect of these beverages against H_2O_2-induced oxidative damage to Caco-2 cells through GSH-related enzymes induction (reductase and peroxidase), cell cycle progression preservation, and avoiding cell death apoptosis related processes (rise in subG1 cell cycle phase and activation of caspase-3) in comparison to non supplemented fruit beverage.

Materials and methods

Samples

A fruit beverage (Fb) (grape + orange + apricot) with/without iron (Fe) and/or zinc (Zn), and with/without skimmed milk (M), was used in this work, with the following references: Fb, FbFe, FbZn, FbFeZn, FbM, FbFeM, FbZnM and FbFeZnM. The compositions of the aforementioned samples are shown in table I.

In vitro digestion

To simulate the human gastrointestinal digestive process, samples of fruit juices (80 g) were subjected to

Table I
Composition of the fruit beverages assayed

Component (g kg^{-1})	*Sample*	
	Fb	*FbM*
Osmosis water	5.87	5.77
Apricot puree	2.45	2.45
Grape concentrate	0.72	0.72
Orange concentrate	0.42	0.42
Sugar	0.51	0.51
Skimmed milk powder	–	0.104
Classic pectin	0.04	0.04
Vitamin C (L-ascorbic acid)	0.0054	0.0054

Fb = Fruit beverages with/without mineral supplementation, Fe (sulphate, 0.0003 g Fe kg^{-1} fruit beverage) and/or Zn (sulphate, 0.00016 g Zn kg^{-1} fruit beverage).
FbM = Fruit beverages with skimmed milk (0.104 g kg^{-1} fruit beverage) with/without mineral supplementation.

an *in vitro* procedure as previously described.[11] After gastric (pepsin-pH 2) and intestinal (pancreatin and bile extract-pH 6.5) steps, and prior to the assays with Caco-2 cells, the digests were heated for 4 min. at 100ºC to inhibit sample proteases, and were then quickly immersed in an ice bath. Twenty-gram aliquots of the inactivated digests were transferred to polypropylene centrifuge tubes and centrifuged at 3,890 g for 60 min. at 4ºC to separate the soluble fractions, which were pooled. Glucose (5 mmol L^{-1} final concentration) and HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N-2-ethanesulfonic acid) (50 mmol L^{-1} final concentration) were added to the soluble fraction, and finally water was added to adjust the osmolarity to 310 ± 10 mOsm kg^{-1} (freezing point osmometer, Osmomat 030). The soluble fraction obtained is here referred to as the bioaccessible (BF) fraction, and represents the maximum soluble fraction of food-derived compounds in the simulated gastrointestinal media that would be available for absorption.

Caco-2 cell culture

The Caco-2 cell line was obtained from the European Collection of Cell Cultures (ECACC 86010202, Salisbury, UK). Cultures were maintained and grown as previously described.[25] For the assays, Caco-2 cells were seeded onto 24-well plates (Costar Corp., USA) at a density of 5 x 10^4 cells cm^{-2} with 1 mL of minimum essential medium (MEM), and the culture medium was replaced every two days. Fifteen to 18 days after initial seeding, the culture medium was aspirated, and the cell monolayers were washed twice with PBS warmed to 37ºC. The cells were then incubated for 24 h with the BF of fruit beverages diluted in MEM (1:1 v/v). Posteriorly, culture medium was removed and the cells were washed twice with PBS at 37ºC. For the induction of oxidative stress, cell cultures were exposed to a 5 mmol L^{-1} H_2O_2 solution in MEM for 2 h. Afterwards, the cultures were washed twice with PBS (37ºC) and used to monitor the biological parameters as described below.

Evaluation of mitochondrial enzyme function

The mitochondrial functionality of the Caco-2 cells was evaluated by using the MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,3-diphenyl tetrazolium bromide) assay, as previously reported.[11] This colorimetric method is based on reduction of the tetrazolium ring of MTT by mitochondrial dehydrogenases,[26] yielding a blue formazan product which can be measured spectrophotometrically; the amount of formazan produced is proportional to the number of viable cells. The conversion to insoluble formazan was measured at 570 nm with background subtraction at 690 nm. Control cells were used in each assay.

Measurement of GSH-reductase (GSH-Rd) and GSH-peroxidase (GSH-Px) activities

GSH cycle enzyme activities were measured as previously described for GSH-Rd[27] and GSH-Px.[28] These methods monitor the decomposition of NADPH at 340 nm. Briefly, to determine GSH-Rd, an aliquot (50 µL) of the cell homogenate was mixed with 140 µL of 100 mmol L^{-1} phosphate buffer containing 5 mmol L^{-1} EDTA. Then, 15 µL of a 10 mmol L^{-1} NADPH solution and 100 µL of a 20 mmol L^{-1} GSSG solution were added to the cell homogenate. The decrease in absorbance (λ, 340 nm) was recorded every minute for 10 minutes using a Multilabel Plate Counter VICTOR^3 1420 (Perkin Elmer, Turku, Finland). GSH-Px activity was measured in an aliquot (50 µL) of the cell homogenate mixed with 150 µL of 100 mmol L^{-1} phosphate buffer containing 1 mmol L^{-1} EDTA. Then, 25 µL of 2.4 U GSH-Rd activity mL^{-1} and 25 µL of 10 mmol L^{-1} GSH solution in 100 mmol L^{-1} phosphate buffer were added, and the mixture was incubated (37ºC - 5 min). Afterwards, 15 µL of a 10 mmol L^{-1} NADPH solution was added, and the decrease in absorbance (λ, 340 nm) was recorded. Changes in the rate of absorbance were converted into units of GSH-Rd and GSH-Px using a molar extinction coefficient of 6.22 x 10^3 M^{-1} cm^{-1}, and the results were expressed as a percentage of the control. One unit of activity was defined as the oxidation of 1 µmoL of NADPH per minute.

Cell cycle analysis

Cell cycle analysis was performed by propidium iodide (PI) staining of DNA content in exposed cultures.[29] Briefly, cells were washed with PBS and resuspended in 1 mL of lysis buffer [1 mg ml^{-1} of trisodium citrate, 1 µl ml^{-1} of sodium dodecyl sulfate (0.5% w/v), 0.05 mg ml^{-1} PI, and 1 mg ml^{-1} of RNase A (Sigma, P4875)]. After

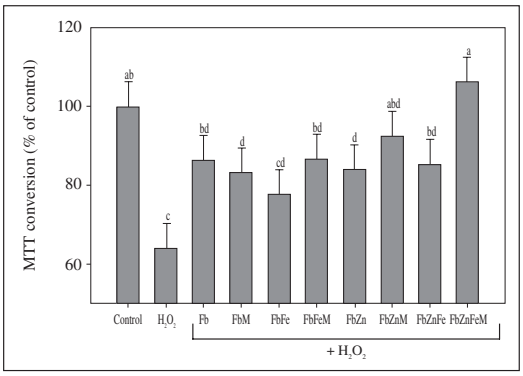


Fig. 1.—Mitochondria enzyme activities in cell cultures, preincubated (24 h) or not with fruit beverages, exposed to 5 mmol L^{-1} H_2O_2 (2 h). Fruit beverage (Fb) (grape + orange + apricot) with/without iron (Fe) and/or zinc (Zn) and with/without skimmed milk (M). Results are expressed as mean ± standard deviation (SD) (n = 4). Different letter on the bars indicate significant statistically (p < 0.05) differences analysed by one-way ANOVA followed by Fischer's LSD post hoc test.

incubation overnight at 4ºC, the released nuclei were resuspended by agitation with a Pasteur pipette, and the fluorescence was analyzed by flow cytometry (Coulter, EPICS XL-MCL, USA) at l_{exc} = 536 nm and l_{em} = 617 nm. Control cells were used in each assay.

Caspase-3 activity

Caspase-3 colorimetric determination (CASP-3C kit, Sigma) was based on hydrolysis of the peptide substrate acetyl-Asp-Glu-Val-Asp p-nitroanilide (Ac-DEVD-pNA, Sigma) by caspase-3, resulting in release of the p-nitroaniline (pNA) moiety. The concentration of the pNA released from the substrate was calculated from the absorbance values at 405 nm and from a calibration curve prepared with defined pNA solutions. Results were expressed as a percentage of active caspase-3-positive cells in control cultures.

Statistical analyses

Results are presented as means ± SD (n = 4). One-way analysis of variance and Fischer's LSD *post hoc* test were applied. A significance level of $p < 0.05$ was adopted for all comparisons. Statgraphics Plus version 5.1 (Rockville, Maryland, USA) was used for the statistical analysis.

Results

Mitochondrial enzyme activities

The incubation period with BF (1:1, v/v in MEM) of fruit beverages was not overtly toxic to the cell cultures, as concluded from the MTT conversion values (74.9-132.5%) determined in the cell cultures prior to the induction of oxidative stress. The effects of mineral and/or milk supplementation of fruit beverages against H_2O_2-mediated oxidative stress in Caco-2 cultures are shown in figure 1. Direct H_2O_2 exposure of cell cultures caused a sharp ($p < 0.05$) decrease in MTT conversion values, demonstrating the deleterious effect of H_2O_2-induced oxidative stress upon cell cultures. On the other hand, cell cultures incubated with the BF of fruit beverages exhibited more preserved mitochondrial enzyme function after exposure to H_2O_2 with almost all samples reaching control basal levels. As regards mineral supplementation, neither Fe nor Zn exerted a negative effect upon MTT conversion. Milk supplementation had a clear positive effect compared with its counterpart, when both minerals were present together.

GSH cycle enzyme activities: GSH-Rd and GSH-Px

The incubation of cell cultures with the bioaccessible fraction of fruit beverages not subjected to oxidative stress did not impair either GSH-Rd or -Px activity, as concluded from the values ranging between 94.4-265.4% of the control values. The effect of mineral and milk supplementation upon GSH cycle enzyme activities after H_2O_2-exposure is shown in figure 2. Direct H_2O_2 exposure of cell cultures primarily affected GSH-Px activity ($p < 0.05$), but surprisingly not GSH-Rd activity. In general, pre-treatment of cells with BF prior to oxidative stress provoked an induction of both enzymes (with the exception of Fb and FbZnFe for GSH-Px) what could be expected as a preparation of the cell against a potential oxidative injury. Mineral supplementation exerted a positive effect upon both GSH-Rd

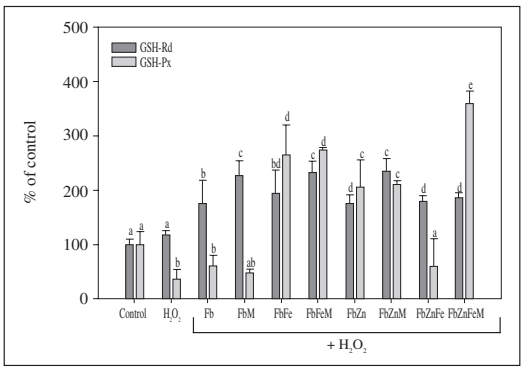


Fig. 2.—GSH reductase (GSH-Rd) and GSH-peroxidase (GSH-Px) enzyme activities in Caco-2 cultures, preincubated (24 h) or not with fruit beverages, exposed to 5 mmol L^{-1} H_2O_2 (2 h). Fruit beverage (Fb) (grape + orange + apricot) with/without iron (Fe) and/or zinc (Zn) and with/without skimmed milk (M). Results are expressed as mean ± standard deviation (SD) (n = 4). Different letter on the bars indicate significant statistically (p < 0.05) differences analysed by one-way ANOVA followed by Fischer's LSD post hoc test.

Table II
Effect of 5 mmol L^{-1} H_2O_2 (2 h) on cell cycle progression in Caco-2 cell cultures preincubated (24 h) or not with the bioaccessible fraction of a fruit beverage (Fb) (grape + orange + apricot) with/without iron (Fe) and/or zinc (Zn) and with/without skimmed milk (M)

	Sample	sub-G_1	G_1	S	G_2/M
H_2O_2	Control	0.60 ± 0.10^{a}	71.46 ± 2.18^{ab}	9.32 ± 2.16^{a}	14.85 ± 3.23^{abc}
	H_2O_2	5.36 ± 0.56^{b}	58.82 ± 0.66^{c}	11.35 ± 1.02^{abc}	15.71 ± 1.84^{bc}
	Fb	3.40 ± 0.87^{c}	65.16 ± 3.97^{de}	13.18 ± 2.61^{cd}	15.08 ± 2.39^{abc}
	FbM	5.74 ± 1.99^{b}	71.26 ± 5.46^{ab}	14.36 ± 1.94^{de}	12.09 ± 1.99^{a}
	FbFe	8.35 ± 0.48^{d}	61.00 ± 0.45^{c}	10.25 ± 0.13^{ab}	17.28 ± 0.90^{c}
	FbFeM	4.73 ± 0.55^{bc}	63.19 ± 1.85^{ce}	17.53 ± 1.69^{f}	16.31 ± 3.11^{c}
	FbZn	8.60 ± 0.88^{de}	65.63 ± 0.17^{de}	14.86 ± 0.87^{de}	15.26 ± 0.89^{abc}
	FbZnM	5.30 ± 0.98^{b}	67.89 ± 0.25^{de}	16.58 ± 1.01^{ef}	12.80 ± 1.31^{ab}
	FbFeZn	10.34 ± 2.05^{e}	71.69 ± 2.59^{ab}	13.67 ± 0.86^{cd}	14.00 ± 1.79^{abc}
	FbFeZnM	8.42 ± 0.17^{d}	72.68 ± 3.03^{a}	12.40 ± 0.37^{bcd}	14.85 ± 1.48^{abc}

Results are percentage of cell population in each cycle phase and are expressed as mean ± standard deviation (n = 4). $^{a-e}$Different case letter indicate significant statistically ($p < 0.05$) differences in the same column analysed by one-way ANOVA followed by Fischer's LSD post hoc test.

and -Px activity, although GSH-Px in cell cultures incubated with the sample FbFeZn did not differ from the controls. On the other hand, milk supplementation exerted a significant ($p < 0.05$) effect upon GSH-Rd activity relative to its respective counterparts, except when both minerals were supplemented together (FbFeZn and FbFeZnM). In contrast, GSH-Px activity proved highest in cultures incubated with FbFeZnM.

Cell cycle analysis and caspase-3 activity

Oxidative stress-induced alterations in the cell cycle phase populations are shown in table II. Cell cultures directly exposed to H_2O_2 showed a marked decrease (17.6%) in the G1 phase population with respect to control cultures. The incubation of cell cultures with samples supplemented with Fe, with/without milk, did not prevent the decrease in G1 phase population, and only cell cultures incubated with samples FbM, FbFeZn and FbFeZnM exhibited a cell cycle profile closely resembling the controls. The other samples showed higher G1 phase than H_2O_2 stressed cells without reaching control levels. These observations were accompanied by corresponding increases ($p < 0.05$) in the S phase populations, but not in cell cultures directly exposed to H_2O_2 and FbFe sample. In all cases, the G2/M phase population was unaltered, probably because of the short H_2O_2 exposure time (2 h) involved. In addition, none of the samples avoided the increase in sub-G1 phase evoked by H_2O_2.

The H_2O_2-mediated deleterious effect upon Caco-2 cultures is evidenced by the sharp increase ($p < 0.05$) in caspase-3 activity compared to the controls (fig. 3). The results suggest that fruit beverages likely exerted a positive effect against H_2O_2-induced caspase-3 activation, as concluded from the statistically non significant ($p > 0.05$) differences recorded versus the controls. Mineral, but not milk supplementation, seemed to interfere with caspase-3 activation. The potential prooxidant contribution of Fe supplementation to fruit beverages did not exert any additional effect upon caspase-3 activation. In addition, the data suggested a likely positive effect of Zn supplementation, alone and/or with Fe, upon caspase-3 activation, since its presence in BF is related to a suppressing in H_2O_2-induced enhancement of caspase-3 activity.

Discussion

Oxidative stress was induced in human intestinal cell cultures (Caco-2) with a concentration of H_2O_2 chosen

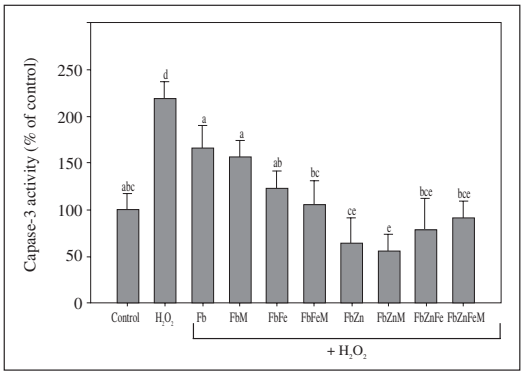


Fig. 3.—Effects of 5 mmol L^{-1} H_2O_2 (2 h) on caspase-3 activity in Caco-2 cells preincubated (24 h) or not with bioaccessible fractions of a fruit beverage (Fb) (grape + orange + apricot) with/without iron (Fe) and/or zinc (Zn) and with/without skimmed milk (M). Results are expressed as mean ± standard deviation (SD) (n = 4). Different letter on the bars indicate significant statistically ($p < 0.05$) differences analysed by one-way ANOVA followed by Fischer's LSD post hoc test.

from the broad range (10 μmol L^{-1} to 10 mmol L^{-1}) reported in the literature,[18,30] and established for these experiments in previous studies by our group.[7,11] H_2O_2-induced oxidative cytotoxicity is associated with H_2O_2 diffusion into the mitochondrial matrix, and the subsequent cytochrome c-mediated degradation of phospholipids.[12,18] Accordingly, the decreased MTT conversion values (%) evidence the deleterious effect of H_2O_2-induced oxidative stress upon cell mitochondrial enzyme activities. The better-preserved MTT conversion values in cultures incubated with fruit beverages suggest a likely positive effect of the latter against oxidative stress, maintaining cell viability.

It is accepted that intracellular GSH depletion reflects oxidative stress,[31,32] and changes in GSH cycle enzymes have been proposed as fairly sensitive biomarkers of Caco-2 cellular response to H_2O_2-induced oxidative stress.[18,30] Caco-2 cells exhibit antioxidant enzyme mechanisms - a reduced/oxidized glutathione balance (GSH/GSSG) being one of the principal systems involved in the adaptation and prevention of cell oxidative damage.[9,30] The accumulation of H_2O_2 within cells, and the subsequent impairment of internal mitochondrial membrane integrity,[11] cause uncoupling in cell metabolism and the production of reducing equivalents, which could explain the observed decrease in GSH-Px. A similar effect, although accompanied by increased GSH-Rd, was observed in cultures exposed to FbM sample. Despite the unequivocal potential benefits of Fe supplementation for nutritional status, there is controversy as to whether such supplementation may contribute to oxidative stress. In our study, mineral supplementation did not impair the protection afforded by fruit beverages against H_2O_2-induced oxidative damage. Antioxidant effects have been attributed *in vitro* to mineral solutions; Zn (0-200 μmol L^{-1}) preserved intracellular sulfhydryl groups because of the induced synthesis of metallothioneins,[33] and Fe could catalyze the decomposition of H_2O_2.[34] In this study, the positive effect of milk supplementation upon GSH-Rd activity agrees with the reported effects of purified phosphopeptides from casein in skimmed milk[7] and oligophosphopeptides from hen egg yolk[31] upon Caco-2 cells. However, in this study we cannot rule out the participation of milk components other than CPPs in the milk-mediated positive effect observed.

Considerable scientific evidence indicates that redox signaling mechanisms function in cell regulation and growth control[35,36] - GSH participating in DNA synthesis and cellular resistance to apoptosis.[37] It has been reported that peroxides cause alteration of the G1 checkpoint in cycle progression,[13] and specifically H_2O_2 causes the targeted oxidation of cellular molecules such as DNA, proteins, and lipids - leading to mutagenesis and cell death.[38] These findings could explain the decreased G1 cell proportion and the observed increase in S phase population, which may reflect the tissue response. This hypothesis is supported by the increased GSH-Rd/Px activities observed, and is in agreement with the up-regulation of c-glutamylcysteine synthetase gene previously reported.[38]

In cell cycle analysis, the sub-G1 population is commonly regarded, though not exclusively, as representing hypo-diploid cells and could be considered as an indicator of apoptotic cell death;[17] however, H_2O_2-mediated DNA strand rupture cannot be ruled out when concentrations higher than 1 mmol L^{-1} are used.[39] In this study of the relationship between the increased sub-G1 cell population and the potential participation of apoptotic cell death we determined caspase-3 activity, since it is one of the major executing enzymes in programmed cell death. At a first glance, the results suggest likely DNA strand rupture under the experimental conditions used, since no relationship between the sub-G1 phase populations and caspase-3 activity was found. This could be concordant with the increased sub-G1 peak in HepG2 cells challenged with bisphenanthroline-coumarin-6,7-dioxacetatocopper (II) complex, attributed to peripheral chromatin condensation and large-scale DNA fragmentation.[40] The similar ($p > 0.05$) caspase-3 activity observed in cell cultures incubated with mineral supplemented samples coincides with previous reports.[33,41,42] It has been indicated that metallothioneins, because of their nuclear localization, responding to Zn and Zn-Fe treatments, may play a role in preventing DNA damage and apoptosis.[43] Furthermore, Zn enhanced the Bcl-2/Bax ratio and reduced caspase-3 activity in Caco-2 cells treated with a H_2O_2-generating system.[42] Regarding milk supplementation, Phelan et al.[44] have also recently reported the absence of genoprotective effects of casein hydrolysates against H_2O_2-induced DNA damage in Caco-2 cells. However, H_2O_2 exposure of cell cultures incubated with isolated CPPs from skimmed milk did not result in significantly increased sub-G1 phase population values[7].

Conclusion

The results obtained in the present study suggest that fruit beverages exert positive effects against H_2O_2-induced oxidative stress in Caco-2 cell cultures. In addition, these effects are improved by mineral- and/or milk-supplementation. This conclusion is based on the observation of better-preserved GSH cycle enzyme activities, cell cycle distribution preservation and the fact that caspase-3 activity was not induced in cultures incubated with fruit beverages and challenged with H_2O_2-induced oxidative stress. However, fruit beverages failed to prevent the increase in sub-G1 phase population, which we hypothesize is primarily due to H_2O_2-induced DNA fragmentation, but only affects as much as 10% of cell population in agreement with cell viability maintenance. To summarize, mineral- and milk-supplementation together

could help in nutritional strategies designed to comply with the dietary intake recommendations of antioxidants and minerals. However, it is important to point out that *in vitro* studies do not completely reflect the *in vivo* situation; accordingly, animal and human trials would be needed to confirm the beneficial effects of these fruit beverages.

Acknowledgements

This study was partially supported by the Consolider Ingenio 2010 Program, FUN-C-FOOD CSD2007-063. Thanks are due to Hero Spain, S.A., for the samples provided.

References

1. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370: 511-520.
2. Hess SY, Brown KH. Impact of zinc fortification on zinc nutrition. *Food Nutr Bull* 2009; 30: S79-S107.
3. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekström AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 985-991.
4. Vinson JA, Liang X, Proch J, Hont, BA, Dancel J, Sandone N. Polyphenol antioxidants in citrus juices: in vitro and in vivo studies relevant to heart disease. *Adv Exp Biol Med* 2002; 505: 113-122.
5. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004; 134: 3479S-3485S.
6. Kitts DD. Antioxidant properties of casein-phosphopeptides. *Trends Food Sci Tech* 2005; 16: 549-554.
7. Laparra JM, Alegría A, Barberá R, Farré R. Antioxidant effect of casein phosphopeptides compared with fruit beverages supplemented with skimmed milk against H_2O_2-induced oxidative stress in Caco-2 cells. *Food Res Int* 2008; 41: 773-779.
8. Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K, Yee AT. Induction of mild intracellular redox imbalance inhibits proliferation of Caco-2 cells. *FASEB J* 2001; 15: 2131-2139.
9. Baker S, Baker RD. Caco-2 cell metabolism of oxygen-derived radicals. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2273-2280.
10. Nkabyo Y, Ziegler TR, Gu LH, Watson WH, Jones DP. Glutathione and thioredoxin redox during differentiation in human colon epithelial (Caco-2) cells. *Am J Physiol. Gastr Liver Physiol* 2002; 283: G1352-G1359.
11. Cilla A, Laparra J M, Alegría A, Barberá R, Farré R. Antioxidant effect derived from bioaccessible fractions of fruit beverages against H_2O_2-induced oxidative stress in Caco-2 cells. *Food Chem* 2008; 106: 1180-1187.
12. Wiswedel I, Gardemann A, Storch A, Peter D, Schild L. Degradation of phospholipids by oxidative stress – exceptional significance of cardiolipin. *Free Radical Res* 2010; 44: 135-142.
13. Shackelford RE, Kaufman WK, Paules RS. Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radical Biol Med* 2000; 28: 1387-1404.
14. Forman HJ, Fukuto JM, Torres M. Redox signalling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. *Am J Physiol. Cell Physiol* 2004*;* 287: C246-C256.
15. Schaefer S, Baum M, Eisenbrand G, Janzowski C. Modulation of oxidative cell damage by reconstituted mixtures of phenolic apple juice extracts in human colon cell lines. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 413-417.
16. Aherne SA, Kerry JP, O'Brien NM. Effects of plant extracts on antioxidant status and oxidant-induced stress in Caco-2 cells. *Br J Nutr* 2007*;* 91: 321-328.
17. Elisia I, Kitts DD. Anthocyanins inhibit peroxyl radical-induced apoptosis in Caco-2 cells. *Mol Cell Biochem* 2008; 312: 139-145.
18. Bestwick CS, Milne L. Effects of b-carotene on antioxidant enzyme activity, intracellular reactive oxygen and membrane integrity within post confluent Caco-2 intestinal cells. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1474: 47-55.
19. Yokomizo A, Moriwaki M. Effects of flavonoids on oxidative stress induced by hydrogen peroxide in human intestinal Caco-2 cells. *Biosci Biotech Biochem* 2006; 70: 1317-1324.
20. Daly T, Jiwan MA, O'Brien NM, Aherne SA. Carotenoid Content of Commonly Consumed Herbs and Assessment of Their Bioaccessibility Using an *In Vitro* Digestion Model. *Plant Foods Hum Nutr* 2010; 65:164-169.
21. Coates EM, Popa G, Gill CI, McCann MJ, McDougall GJ, Stewart D, Rowland I. Colon-available raspberry polyphenols exhibit anti-cancer effects on in vitro models of colon cancer. *J Carcinog* 2007; 6: 4.
22. Cilla A, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, Espín JC, Barberá R. Availability of polyphenols in fruit beverages subjected to *in vitro* gastrointestinal digestion and their effects on proliferation, cell cycle and apoptosis in human colon cancer Caco-2 cells. *Food Chem* 2009; 114: 813-820.
23. Cilla A, Perales S, Lagarda MJ, Barberá R, Clemente G, Farré R. Influence of storage and *in vitro* gastrointestinal digestion on total antioxidant capacity of fruit beverages. *J Food Compos Anal* 2011; 24: 87-94.
24. Cilla A, Lagarda MJ, Barberá R, Romero F. Polyphenolic profile and antiproliferative activity of bioaccessible fractions of zinc-fortified fruit beverages in human colon cáncer cell lines. *Nutr Hosp* 2010; 25: 561-571.
25. Laparra JM, Vélez D, Montoro R, Barberá R, Farré R. Cytotoxic effect of As(III) in Caco-2 cells and evaluation of its human intestinal permeability. *Toxicol in Vitro* 2006; 20: 658-663.
26. Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Leibetseder VJ, Marktl W. Toxicological and biochemical effects of different beverages on human intestinal cells. *Food Res Int* 1999; 32: 421-427.
27. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Meth Enzimol* 1985; 113: 484-90.
28. Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Meth Enzimol* 1984; 105: 114-121.
29. Laparra JM, Vélez D, Barberá R, Farré R, Montoro R. As2O3-induced oxidative stress and cycle progression in a human intestinal epithelial cell line (Caco-2). *Toxicol in Vitro* 2008*;* 22: 444-449.
30. Wijeratne SSK, Cuppett SL, Schlegel V. Hydrogen Peroxide Induced Oxidative Stress Damage and Antioxidant Enzyme Response in Caco-2 Human Colon Cells. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 8768-8774.
31. Katayama S, Xu X, Fan MZ, Mine Y. Antioxidative stress activity of oligophosphopeptides derived from hen egg yolk phosvitin in Caco-2 cells. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 773-778.
32. Katayama S, Ishikawa SI, Fan MZ, Mine Y. Oligophosphopeptides derived from egg yolk phosvitin up-regulate -glutamylcysteine synthetase and antioxidant enzymes against oxidative stress in Caco-2 cells. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 2829-2835.
33. Zödl B, Zeiner M, Sargazi M, Roberts NB, Marktl W, Steffan I, Ekmekcioglu C. Toxic and biochemical effects of zinc in Caco-2 cells. *J Inorg Biochem* 2003; 97: 324-330.
34. Cremonesi P, Acebron A, Raja KB, Simpson RJ. Iron absorption: biochemical and molecular insights into the importance of iron species for intestinal uptake. *Pharmacol & Toxicol* 2002; 91: 97-102.
35. Atzori L, Dypbukt JM, Sundqvist K, Cotgreave I, Edman CC, Moldeus P, Grafstrom RC. Growth-associated modifications of low-molecular-weight thiols and protein sulfhydryls in human bronchial fibroblast. *J Cell Physiol* 1989; 143: 165-171.
36. Pallardó FV, Markovic J, Garcia JL, Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 77-85.

37. Hampton MB, Orrenius S. Dual regulation of caspase activity by hydrogen peroxide: implications for apoptosis. *FEBS Lett* 1997; 414: 552-556.
38. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione synthesis in lung inflammation. *Eur Resp J* 2000; 16: 534–554.
39. Davies KJA. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress. *IUBMB Life* 1999; 48: 41-47.
40. Thati B, Noble A, Creaven BS, Walsh M, Kavanagh K, Egan DA. An in vitro investigation of the induction of apoptosis and modulation of cell cycle events in human cancer cells by bisphenanthroline-coumarin-6,7-dioxacetatocopper (II) complex. *Chem Biol Interact* 2007*;* 168: 143-158.
41. Zödl B, Zeiner M, Sargazi M, Roberts NB, Steffan I, Marktl W, Ekmekcioglu C. Toxicological effects of iron on intestinal cells. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 143-147.
42. Kilari S, Pullakhandam R, Nair KM. Zinc inhibits oxidative stress-induced iron signaling and apoptosis in Caco-2 cells. *Free Radical Biol Med* 2010; 48: 961-968.
43. Formigari A, Santon A, Irato P. Efficacy of zinc treatment against iron-induced toxicity in rat hepatoma cell line H4-IIE-C3. *Liver Int* 2007; 27: 120-127.
44. Phelan M, Aherne-Bruce SA, O'Sullivan D, FitzGerald RJ, O'Brien NM. Potential bioactive effects of casein hydrolysates on human cultured cells. *Int Dairy J* 2009; 19: 279-285

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):622-635
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

La glucemia de las primeras 24 horas no es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes críticos

A. L. Blesa Malpica, M. Cubells Romeral, E. Morales Sorribas, A. Tejero Redondo, F. Martínez Sagasti, J. C. Martín Benítez, M.ª Garitacelaya Gorrochategui y F. Ortuño Anderiz

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Resumen

Introducción: **Las alteraciones de la glucemia han mostrado ser un factor de riesgo en patologías como la cardiopatía isquémica y el paciente neurológico. La constatación de que su control estricto en niveles estrechos de la normalidad, determinaba una disminución en mortalidad y morbilidad han dado lugar a estudios intentando corroborar los resultados y ampliar a otros campos patológicos.**

Objetivos: **Determinar si la alteración de la glucemia, per se, era un factor de riesgo para mortalidad en una muestra de pacientes ingresados en una unidad de medicina intensiva, con predominio de pacientes quirúrgico-traumáticos.**

Métodos: **Se revisan las características demográficas, analíticas y de variables de monitorización habitual en UCI, en una muestra de 2.554 pacientes correspondientes a ingresos entre el 1 de enero de 2004 y 31 de diciembre de 2008. Se extrajeron los datos de un repositorio que adquiere los datos del programa de monitorización en intensivos CareVue®. Se procesaron mediante la aplicación Excel con la utilidad hojas dinámicas, creando las variables glucemia inicial, glucemia promedio de las primeras 24 horas, y número de determinaciones. Del resto de variables analíticas y de monitorización se construyeron las correspondientes al promedio del primer día de ingreso, así como su número de determinaciones realizadas en ese primer día. La glucemia se determino en sangre completa no capilar. Para el estudio estadístico se estratifico la muestra en dos grupos: a) Muestra General (MG) y b) excluyendo a los pacientes con ingreso trás cirugía programada (EQP). En ambos se comprobó el efecto de la glucemia inicial y la promediada. El grupo b se segmento en dos según el número de determinaciones b1) una sola determinación de glucemia(EQP1) y b2) múltiples determinaciones(EQPM). De este grupo sin pacientes quirúrgicos programados, se repitió el estudio en aquellos pacientes con una duración de estancia de 3 o mas días en**

Correspondencia: Antonio Blesa Malpica.
Hospital Clínico San Carlos.
Madrid.
E-mail: ablesamal@gmail.com

Recibido: 3-VIII-2010.
1.ª Revisión: 20-XI-2010.
Aceptado: 4-III-2011.

BLOOD GLUCOSE LEVELS IN THE FIRST 24 HOURS OF ADMISSION IS NOT A RISK FACTOR FOR MORTALITY IN CRITICAL CARE PATIENTS

Abstract

Introduction: **Glycemic alterations are known as a risk condition of death in several diseases, such as ischemic cardiovascular and neurological disorders. The fact that its tight control under narrow normality levels decreases mortality and morbidity have led to further studies seeking to confirm the results and expand them to other disease areas.**

Objectives: **To determine whether glycemic changes by themselves are a mortality risk factor in a sample of patients within an Intensive Care Unit (ICU), among which predominates traumatic-surgical patients.**

Methods: **Demographic and analytical characteristics were revised, as well as common monitoring variables in an ICU, among a sample of 2,554 patients from admissions between 1st January 2004 and 31 December 2008. Data were obtained from a database which endorsed records compiled with the monitoring ICU patients program "Carevue". They were processed with dynamics sheets included in the Excel software with the following variables: initial glycemia, mean glycemia during the first 24 hours and number of determinations performed. We used the mean value in the admission day of the remaining analytical and monitoring variables and the number of test performed on this first day. The sample was stratified in two groups for the statistical analysis: a) General Sample (MG) and b) sample excluding patients admitted after a programmed surgery (EQP). In both cases the effect of initial and averaged glycemia was checked. Group b was divided in two, according to the number of determinations b1) a single blood glucose determination group (EQP1) and b2) a multiple determination group (EQPM). From this group of non-programmed surgical patients the study was repeated in those patients who stayed at the ICU 3 or more days (EQP3D). Chi- square and Mantel-Haenzel test for the ODD ratio determination were performed for qualitative variables; quantitative variables were examined with the Mann-Whitney test. At each analysis level, logistic regression was performed using mortality as the dependent variable, including those variables with p-values < 0.05 which represented more than 60% of the data. An initially saturated model**

UCI (EQP3D). Se empleó Chi² para variables cualitativas y Mantel Haenzel para calculo de ODD ratio; Mann-Whitney para las cuantitativas. En cada nivel de análisis, las variables con p < 0,05 y que tenían una representación superior al 60% en los datos, se incluyeron en análisis de regresión logística, con la mortalidad como variable dependiente. Se empleó el modelo saturado de inicio con backward hasta la ecuación final. Se emplearon las aplicaciones estadísticas SPSS y GSTAT 2. Se estimó como significativo p < 0,05.

Resultados y discusión: **Se estudiaron un total de 2.165 pacientes de los 2.554 que ingresaron en el periodo de estudio (96,5%). Los excluidos lo fueron por carecer de determinaciones de glucemia plasmática. En el estudio bivariado, la glucemia de inicio y la promedio mostraron diferencias significativas de mortalidad, ya en cifras absolutas, en la estratificación a tres niveles (< 60 mg/dL; 60-110 mg/dL y > 110 mg/dL) y en la estratificación de normal (60 a 110 mg/dL) frente a valores anormales (< 60 o > 110 mg/dL). Esta significación se pierde al realizar el modelo logístico. Del resto de las variables empleadas, la función renal y el NEMS se muestran como factores de riesgo para la mortalidad en esta muestra.**

Conclusiones: **La hiperglucemia es un fenómeno prevalente en pacientes graves. La hipoglucemia es menos frecuente, y marca una mayor mortalidad. La glucemia de inicio, per se, no fue factor de riesgo para mortalidad en el estudio multivariado y a ninguno de los niveles estudiados. La glucemia promedio no añadió ningún poder de predicción. Al menos en lo relacionado a las primeras 24 horas, las alteraciones de la glucemia parecen responder más a un proceso de adaptación que marcar per se, un riesgo en el alta del paciente.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:622-635)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5144

Palabras clave: *Glucemia. Mortalidad. Factores de riesgo. Regresión logística. Cuidados intensivos.*

with backward till the final equation was used. A p-value of 0.05 (i.e. p ≤ 0.05) was set as the significant threshold for all statistical analysis. They were performed with SPSS and GSTAT 2 statistical software.

Results and discussion: **A total of 2,165 of the 2,554 admitted patients during the study period were included (96.5%). Exclusion criteria were absence of plasma glucose determinations. In the bivariate analysis, first and mean glucose blood levels showed significant differences in mortality rates in absolute figures and also when data were classified stratified in three levels (< 60 mg/dl; 60-110 mg/dl or > 110 mg/dl) or in two (normal values 60 to 110 mg/dl and unusual figures < 60 mg/dl or > 110 mg/dl). These significant differences were lost when a logistic model was applied. From the remaining variables, renal function and NEMS showed to be mortality risks factors in this sample.**

Conclusions: **Hyperglycemia is a predominant phenomenon in critically ill patients. Hypoglycemia is less frequent and is associated with higher mortality rates. Initial glucose blood level, by itself, was not a mortality risk factor in the multivariate study and at none of the studied levels. Average glycemia did not add any prediction power. The changes in glucose blood levels seemed to be an adaptation process, which determined by itself a risk for the patient's discharge, at least in the first 24 hours period after ICU admission.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:622-635)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5144

Key words: *Glycemia. Mortality. Risk factors. Logistic models. Critical care.*

Introducción

La hiperglucemia inicial en enfermos graves se ha identificado como determinante independiente del pronóstico, en pacientes con trauma craneal[1,2], con infarto agudo de miocardio (IAM)[3-6] y en accidentes vasculares cerebrales (ACVA)[7]. Su control estricto ha llevado, en un grupo con predominio de pacientes postquirúrgicos cardiacos[8], a ser recomendado por sociedades científicas e incluso agencias reguladoras, e instituciones sanitarias con un nivel alto[9].

Se ha observado como la hiperglucemia de estrés puede ocurrir durante la fase aguda de la enfermedad en el 5 al 30% de diferentes patologías, ACVA, IAM, sepsis, quemados, trauma, quirúrgicos, entre otras. Su aparición se ha relacionado a un pronóstico peor. El mecanismo por el cual se justifica esta mayor morbimortalidad no está suficientemente aclarado. Son diversas las teorías invocadas para explicar la influencia de la hiperglucemia en la alteración de la capacidad de defensa frente a la infección, su influencia en el fenómeno isquémico-reperfusión y el retraso en la curación de las heridas. El aumento del estrés oxidativo, con mayor producción de superóxido, que limpian el NO endógeno, con una mayor inestabilidad eléctrica cardiaca y aumentando el tono vascular periférico al atenuar la dilatación vascular dependiente de la respuesta endotelial al NO. Puede activar la activación leucocitaria, y aumentar la interacción de estos con el endotelio tras isquemia reperfusión. La diabetes-hiperglucemia, puede atenuar el pre-condicionamiento cardiaco posiblemente inhibiendo los canales del K-ATP sensibles, que podrían ser protectores al permitir la activación de la glucólisis en el citosol[10-13].

La hiperglucemia en el paciente crítico, puede ser debida a diabetes previa, sea conocida o no; intolerancia-resistencia a insulina; secundaria al estrés; o debida a alteración de la misma en el ayuno. La alteración y su variabilidad en las cifras de glucemia[14] parecen ser lesivos en el humano enfermo. Esta variabilidad es mas perniciosa en pacientes no diabéticos, y aun mas la hipoglicemia en el contexto del paciente grave. Con los intentos en mantener un control estricto de glucemia se ha incrementado la aparición de la hipoglicemia. Esta

es variable, pero alcanza niveles del 28,6%[15]. Esto ha llevado a sugerir que un control menos estricto puede conseguir resultados similares, al tiempo de disminuir la incidencia de hipoglucemias[16].

Los intentos por normalizar estos "dañinos" niveles han sido objeto de estudio y sus resultados iniciales fueron muy esperanzadores[8], si bien las replicas no han confirmado los hallazgos iniciales[17-19]. La falta de reproductibilidad reside quizás, en el tipo de paciente, postcirugía cardiaca en su mayoría, en los que además se les sometía a un aporte elevado de glucosa por vía parenteral (200-300 gramos/día), con lo que sus niveles de glucemia podrían ser más expresión de la sobrecarga, que respuesta al estrés. Otra crítica vertida sobre este artículo ha sido el elevado número de pacientes sometidos a nutrición parenteral, respecto a la práctica clínica habitual. Los pacientes con más de 3 días de ingreso fueron los más beneficiados.

La falta de eficacia del control estricto de la glucemia en la consecución de las metas propuestas por el grupo belga, podrían residir en el difícil manejo de la hiperglucemia en los límites de la normalidad en el paciente grave o bien en que realmente la hiperglucemia es un fenómeno habitual y necesario en el paciente con estrés y su extrema corrección puede ser inapropiada y contraproducente[15].

Con estos antecedentes nos propusimos comprobar el efecto de la glucemia de las primeras 24 horas sobre el pronóstico en nuestra población.

Objetivo

Cuantificar las alteraciones de la glucemia en el primer día de ingreso en UCI, en una población heterogénea y su posible implicación en el pronóstico.

Material y método

Se incluyen en el estudio todos los pacientes que ingresaron en camas con historia clínica informatizada mediante la aplicación Care Vue® de la sección de neuropolitraumatizados del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos (8 camas de 14) desde el 1 de enero de 2004 a 31 de diciembre de 2008. Se estudian aquellos pacientes con resultados de glucemia plasmática en el primer día de ingreso. Se utilizan los datos demográficos (edad, sexo), antropométricos (altura, peso, superficie corporal-Dubois, índice de masa corporal (IMC), tipo de ingreso, resultado al alta, motivo de ingreso específico y agrupado, servicio de procedencia, servicio al que se realizaba el alta. Se recogieron variables de laboratorio como la glucemia, creatinina, hemoglobina, bicarbonato, INR, potasio, sodio, lactato, y leucocitos. Parámetros de oxigenación y ventilación: PaO_2/FiO_2, paO_2, FiO_2 del ventilador, frecuencia ventilatoria. Parámetros de monitorización: presión arterial invasiva y no invasiva; frecuencia cardiaca, temperatura corporal y finalmente se recogió el Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score (NEMS)[20], como expresión de carga de trabajo para la enfermería e indicador de complejidad del paciente.

Todos los datos recogidos se restringieron al primer día de ingreso, salvo la estancia. Fueron importados desde una aplicación informática (SR5). Los valores clínicos son validados por la enfermera y los analíticos por el propio laboratorio antes de su exportación a Care Vue. Para la glucemia se generaron tres tablas: glucemia inicial, glucemia promedio y número de determinaciones. Para el resto de la analítica dos, el promedio y el número de determinaciones de cada variable.

En la glucemia, si solamente había una determinación, la inicial y el promedio eran coincidentes, por ello al objeto de evitar redundancias se utilizó la variable número de determinaciones de glucemia, que separaba a los pacientes en dos grupos: determinación inicial, significando una determinación y más de una determinación, expresión del promedio de la variable. En el estudio estadístico se utilizó la glucemia inicial y el promedio, mientras que en el resto de las variables se utilizó el promedio de las primeras 24 horas, independientemente del número de determinaciones que cada variable fuese estimada. Solo se utilizaron determinaciones plasmáticas de glucemia.

Con la creatinina, el cociente pO_2/FiO_2; la presión arterial invasiva y no invasiva, la edad, el IMC, el tipo de ingreso, la causa del ingreso y la glucemia se hicieron estratos en dos o tres niveles.

Las variables cuantitativas se estratificaron: la creatinina se estimó como normal en función de su nivel plasmático, cuando este era inferior a 1,2 mg/dL; hasta 2 mg/dL se consideró que podría existir una función renal alterada, y por encima de 2 mg/dL, se definió como fallo renal. Los estratos del índice paO_2/FiO_2 se definieron según la literatura[21] en ≤ 200 mm Hg como síndrome de distrés respiratorio agudo, entre 200 y 300 como lesión aguda pulmonar y por encima de los 300 mm Hg como valor normal. La presencia de valores derivados de la gasometría, están representados en el estudio en un número menor de muestras, por el motivo comentado con anterioridad. Los 60 mm Hg de presión arterial media se estimó como umbral de hipotensión, tanto en la presión arterial invasiva como en la no invasiva[22].

Se establecieron niveles de glucemia menores de 60 mg/dL para la hipoglucemia, y superiores de 110 mg/dL para la hiperglucemia, el estrato intermedio correspondió a la normalidad. Se estratificaron también en normal y anormal, donde en este último se recogían ambos extremos de glucemia. Según el número de determinaciones de glucemia en el primer día se establecieron dos estratos: 1 determinación y más de una determinación, siendo el máximo recogido de hasta 5 determinaciones (se refiere a glucemias plasmáticas, no capilares). La elección de estos límites reflejan los niveles de normalidad del laboratorio para el paciente en ayuno. Se ha incrementado de 100 a 110 mg/dL, al ser esta la cifra superior empleada en los

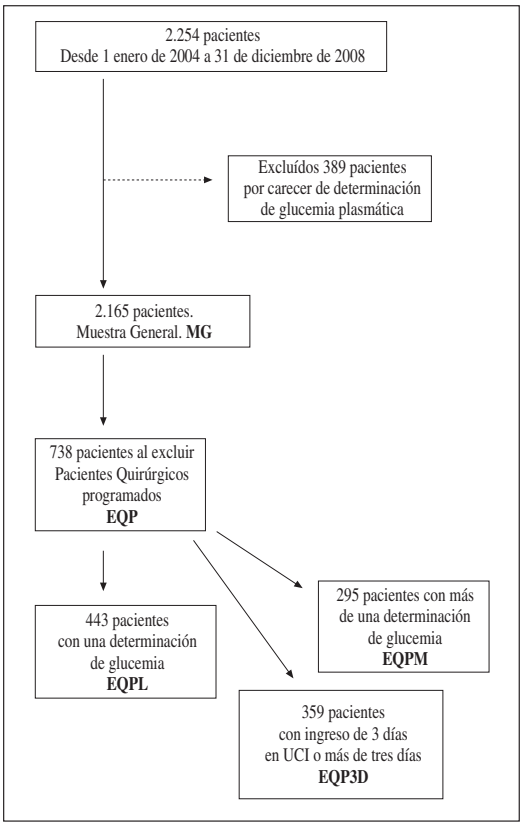


Fig. 1.—Diagrama de los niveles estudiados. MG= Muestra General; EQP= Excluidos Quirúrgicos programados; EQP1= Una determinación de glucemia, excluidos quirúrgicos programados; EQPM= Media de glucemias, excluidos quirúrgicos programados; EQP3D= Pacientes con estancia de 3 días o mas, excluidos quirúrgicos programados.

estudios de control estricto de la glucemia. A efectos del estudio multivariado se hizo estratificación de la glucemia en seis niveles: 1: de 80 a 110 mg/dL; 2: 111 a 144 mg/dL; 3: 145 a 180 mg/dL; 4: 181- 200 mg/dL; 5: > 200 mg/dL y 6: < 80 mg/dL.

Las variables demográficas solo precisaron una tabla que sirvió de base. Todas las tablas se exportaron a SPSS, y se unificaron mediante el campo común del número de historia clínica.

Del total de 2.554 ingresados en ese periodo de tiempo, se excluyeron 389 pacientes, por falta de glucemia plasmática, siendo 2.165 los finalmente estudiados (96,5% del total). Esta falta de datos tuvo múltiples causas: falta de sincronía de las aplicaciones del laboratorio con CareVue por inadecuada codificación en laboratorio; pacientes manejados con glucemias capilares; caídas del sistema informático; cambio en la aplicación informatica del laboratorio y demora en la resincronización con CareVue fundamentalmente.

Los diferentes niveles de estudio se esquematizan en la figura 1.

Se realizaron cinco estratos de análisis: Muestra General (MG) (2.165 pacientes); excluidos los pacientes quirúrgicos (EQP) (738); excluidos pacientes quirúrgicos programados con una sola determinación de glucemia (EPQ1) (443) y con múltiples determinaciones de glucemias, excluidos los quirúrgicos programados (EPQM) (295) y uno final de los pacientes que excluidos los quirúrgicos programados, permanecieron 3 o más días ingresados en UCI (EPQ3D) (379).

Se hizo estudio comparativo del comportamiento de las variables en vivos y fallecidos, mediante tablas de contingencia y determinación del Chi^2 en las variables cualitativas. Mediante Mantel Haenzels se calculó la Odd ratio cruda. Para las cuantitativas, con distribución no normal, se empleó el test de U de Mann-Whitney. La presentación de los datos se hace mediante porcentajes en relación a la muestra general y la especifica al nivel de estudio, y con la mediana y rango intercuartílico 25-75 (Apéndice). Se estimó un nivel de $p < de 0,05$ como significación.

Para el estudio multivariado se utilizo la regresión logística de forma que la variable dependiente fuese el alta = exitus. Las independientes fueron todas las variables que resultaron con significación y que superaban el 60% de representación en el nivel de estudio. La glucemia se incluyo de forma obligada, fuese o no significativa en el análisis bivariado, y de forma excluyente, de forma que cuando se utilizaba una expresión de glucemia, por ejemplo glucemia inicial, el resto de las expresiones de glucemia no eran incluidas en ese calculo. En la tabla II, se especifican dentro de la columna inicial las diferentes expresiones de glucemia que se efectuaron; en la segunda, las covariables que se mantenian en cada estudio de regresión. Las columnas siguientes expresan el nivel de significación, la Odd ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%. Con pequeñas variaciones, la OR y el IC se mantuvo similar con independencia de la glucemia empleada.

Se utilizaron las variables estratificadas sobre las cuantitativas, para la misma variable, siendo excluyentes. En la tabla II se señalan las variables independientes, que en el análisis bivariado mostraron diferencias con significación respecto al resultado del alta (vivo/exitus). Aquellas variables, que aun siendo significativas tuvieron escasa presencia, por ejemplo las derivadas del intercambio gaseoso, fueron retiradas al objeto de contar con suficiente casuistica en cada estrato de análisis.

Se utilizó el modelo saturado de inicio con eliminación progresiva de variables hasta las definitorias (backward Wald). Se comprobó la homogeneidad de la muestra mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Se emplearon los paquetes estadísticos SPSS 15 para Windows® y G-Stat 2.0®.

Resultados

De los 2.565 pacientes iniciales se estudiaron 2165 en cuya analítica constaban resultados de glucemia plasmática. En la tabla I se muestra las características

Tabla I
Demografía. Características de la muestra

	Muestra General (MG)		*Muestra excluidos los Qx prog (EQP)*			*Una determinación sin Qx prog (EQP1)*			*Mas de una determinación sin Qx prog (EQPM)*			*Ingresados por 3 o más días (EQP3)*		
Variables	*N*	*% MG*	*N*	*% MG*	*% M*	*N*	*% MG*	*% M*	*N*	*% MG*	*% M*	*N*	*% MG*	*% M*
Total de pacientes	2.165	100	738	34,1	100	443	20,5	100,0	295	13,6	100,0	379	17,5	100,0
Hombres	1.189	54,9	495	22,9	67,1	294	13,6	66,4	201	9,3	68,1	257	11,9	67,8
Causa de ingreso														
Quirúrgico	1.478	68,3	106	4,9	14,4	68	3,1	15,3	38	1,8	12,9	40	1,8	10,6
Trauma	358	16,5	333	15,4	45,1	187	8,6	42,2	146	6,7	49,5	184	8,5	48,5
Médico	329	15,2	299	13,8	40,5	188	8,7	42,4	111	5,1	37,6	155	7,2	40,9
Tipo de ingreso														
Urgente	713	32,9	713	32,9	96,6	427	19,7	96,4	286	13,2	96,9	365	16,9	96,3
Programado	1.210	55,9	25	1,2	3,4	16	0,7	3,6	9	0,4	3,1	14	0,6	3,7
Perdidos	242	11,2												
Alta														
Vivos	1.925	88,9	580	26,8	78,6	361	16,7	81,5	219	10,1	74,2	295	13,6	77,8
Exitus	144	6,7	120	5,5	16,3	65	3,0	14,7	55	2,5	18,6	65	3,0	17,2
Perdidos	96	4,4	38	1,8	5,1	17	0,8	3,8	21	1,0	7,1	19	0,9	5,0
Estratos de edad														
< 65 años	1.265	58,4	506	23,4	68,6	301	13,9	67,9	205	9,5	69,5	244	11,3	64,4
> 64 años	846	39,1	211	9,7	28,6	142	6,6	32,1	82	3,8	27,8	125	5,8	33,0
Perdidos	54	2,5	21	1,0	2,8	0	0,0	0,0	8	0,4	2,7	10	0,5	2,6
Estratos IMC														
< 20	120	5,5	39	1,8	5,3	23	1,1	5,2	16	0,7	5,4	18	0,8	4,7
20-30	1.731	80	629	29,1	85,2	373	17,2	84,2	256	11,8	86,8	323	14,9	85,2
> 30	314	14,5	70	3,2	9,5	47	2,2	10,6	23	1,1	7,8	38	1,8	10,0

IMC = Índice de masa corporal. MG = muestra general; EQP = Excluidos quirúrgicos programados; EQP1 = una glucemia, Excluidos quirúrgicos programados; EQPM = Promedio de mas de una glucemia, Excluidos Quirúrgicos Programados; EQP3 = Muestra de pacientes con una estancia en UCI de 3 o más días, excluidos quirúrgicos programados.

demográficas de los diferentes estratos. Predominaron en todos los niveles, los hombres, pero mientras que en la Muestra General (MG) eran los quirúrgicos, en las demás lo fueron traumáticos y médicos.

En la MG la distribución por sexo es muy similar con un 54,9% de hombres. Predominan los pacientes quirúrgicos (68,3%); el ingreso programado (55,9%); los jóvenes puesto que el 58,4% era menor de 65 años y con un aceptable buen estado nutricional (80% con IMC entre 20 y 30). Se mortalidad fue del 6,7%, con un 4,4% de casos perdidos. Cuando excluimos a los pacientes programados postquirúrgicos (EQP), la muestra se reduce a 738 pacientes. El 67,1% son varones; el trauma y el paciente medico predomina sobre el quirúrgico; el ingreso en su mayoría es urgente (96,6%), con un incremento en la mortalidad hasta el 16,3% (5,1% casos perdidos), siguen siendo jóvenes y con buen estado nutricional. Al fragmentar este grupo de pacientes en función del número de determinaciones de glucemia(EQP1 y EQPM), se mantienen las características expresadas, salvo en el caso de la mortalidad que es casi un 4% superior en el subgrupo EQPM.

Los 379 pacientes que permanecieron ingresados mas de 3 días y no eran postquirúrgicos programados (EQP3), mostraban características similares a los dos grupos precedentes tanto en el predominio masculino, el ingreso por trauma o causa medica, el carácter urgente del mismo, la frecuente presencia de pacientes menores de 65 años, el buen estado nutricional y la mortalidad similar (17,2% con 5% de pacientes perdidos).

En la tabla II se reflejan los resultados de los diferentes estudios de regresión realizados. En ningún estrato de muestra, ni con ninguna expresión de glucemia empleada se obtuvo un resultado que mostrase a la glucemia como una variable independiente de riesgo de mortalidad. En la MG se utilizó la glucemia estratificada ya fuese inicial o promediada; la glucemia dual (norma/anormal) tanto inicial como promediada y la glucemia estratificada en 6 niveles. Las covariables, en este nivel de estudio, fueron las mas numerosas, pero solo resultaron con significación las derivadas de la función renal, el ingreso urgente, el potasio y el NEMS.

En el nivel EQP con un número semejante de covariables, la utilización de estratos de glucemia promediada o inicial, mostraron significación las variables relacionadas con la estratificación de la creatinina, el NEMS, y el ingreso por trauma o medico sobre el quirúrgico. En este nivel cuando se utilizo la estratificación dual o los 6 niveles de glucemia, desapareció la significación para el tipo de motivo de ingreso (trauma,

Tabla II
Resultados de regresión logística

Independiente obligada	*Variables independientes*	*Variables en ecuación*	*Sig.*	*Exp (B)*	*IC 95% para Exp (B)*	
					inferior	*superior*
Muestra General						
Estrato glucemia inicial	Estrato creatinina; Estrato TA no invasiva; Sexo; Motivo de ingreso;	F. renal normal	0,000			
Estrato glucemia promedio	Tipo de ingreso; Estancia; Hb; INR; F. Cardíaca; K; Na; NEMS.	F renal alterada	0,000	4,244	1,996	9,023
Dual glucemia inicial		Fallo renal	0,010	5,445	1,509	19,639
Dual glucemia promedio		Ingreso urgente	0,000	7,59	3,041	18,944
Glucemia en 6 estratos		K	0,009	0,486	0,283	0,835
		NEMS	0,000	1,09	1,052	1,129
Excluídos los quirúrgicos programados (EQP)						
Estrato glucemia promedio	Estrato creatinina; Estrato TA no invasiva; Motivo de ingreso;	F. renal normal	0,006	1		
Estrato glucemia inicial	Tipo de ingreso; Hb; INR; F. cardíaca; Na; NEMS; Bicarbonato;	F. renal alterada	0,005	2,642	1,335	5,228
	Lactato; Urea; Edad.	Fallo renal	0,032	3,575	1,112	11,49
		Quirúrgico	0,052	1		
		Trauma	0,037	9,941	1,153	85,712
		Médico	0,018	12,751	1,538	105,73
		NEMS	0,022	1,046	1,007	1,088
		Lactato	0,036	1,17	1,01	1,355
Dual glucemia inicial	Estrato creatinina; Estrato TA no invasiva; Motivo de ingreso;	F. renal normal	0,012			
Dual glucemia promedio	Hb; INR; F. cardíaca; Na; NEMS; Bicarbonato; Lactato; Urea;	F. renal alterada	0,016	3,031	1,233	7,453
Glucemia en 6 estratos	Edad.	Fallo renal	0,022	5,339	1,275	22,358
		NEMS	0,035	1,052	1,003	1,103
EQP con 1 determinación (EQP1)						
Dual glucemia inicial	Estrato creatinina; Estrato TA no invasiva; Edad; Hb; INR; NEMS;	NEMS	0,001	1,097	1,039	1,157
Glucemia inicial	Urea.	Urea	0,017	1,028	1,005	1,052
Glucemia en 6 estratos						
EQP con más de 1 determinación (EQPM)						
Estrato glucemia promedio	Estrato creatinina; Motivo de ingreso; Bicarbonato; INR; F. cardíaca;	NEMS	0,001	1,107	1,041	1,176
Dual glucemia promedio	Lactato; Na; NEMS; TA no invasiva.					
EQP con Estancia; superior a 3 días (EQP3)						
Estrato glucemia inicial	Estrato creatinina; NEMS; Urea	NEMS	0,002	1,062	1,022	1,103
Estrato glucemia promedio		Urea	0,003	1,014	1,005	1,023
Dual glucemia inicial						
Glucemia en 6 estratos						

TA = Tensión Arterial; Hb = Hemoglobina; INR = International normalized ratio; Na = Sodio; K = Potasio; NEMS = Nine Equivalents of nursing Manpower use Score.

médico), permaneciendo la significación de los estratos de creatinina, y el NEMS.

Para el nivel EQP1 se utilizaron como variables obligadas la dual glucemia inicial, la glucemia inicial, y la glucemia en 6 estratos. Solo NEMS y urea mostraron significación. En el nivel EQPM y utilizando las variables obligadas estrato glucemia promedio, dual promedio, y glucemia en 6 estratos, solo el NEMS resulto con significación. Finalmente en el nivel de EQP3 con cuatro diferentes estudios, lo fueron el NEMS y la urea.

Discusión

Se ha descrito repetidamente en la literatura que la elevación de las cifras de glucemia en el paciente no diabético, es un factor que incrementa la mortalidad y morbilidad en patologías como el trauma craneal[1-2], el accidente vascular cerebral[7] y el infarto agudo de miocardio[3-6]. La extensión de la lesión primaria, la determinación de un mayor tamaño del infarto, la pérdida del pre-condicionamiento isquémico, hacen que órganos como el corazón, disfuncionen con mayor intensidad en presencia de hiperglucemia. La hipoglucemia, por otro lado, también ha sido un factor condicionante de morbilidad y mortalidad en pacientes con trauma craneal, determinando un mayor riesgo para la supervivencia[23-24].

En nuestro estudio, en un grupo heterogéneo de pacientes ingresados en una UCI cuyos ingresos preferentes son postquirúrgicos programados, no hemos podido encontrar esta relación entre incremento de la glucemia y mayor riesgo de mortalidad. Intentando

excluir paciente de menor gravedad y con menor estrés, se excluyeron todos los pacientes quirúrgicos ingresados de forma programada, sin que tampoco pudiésemos encontrar ese mayor riesgo de mortalidad. Existen estudios que como en nuestro caso, no han encontrado relación entre hiperglucemia y mortalidad en diferentes grupos de pacientes "graves".

Los modelos predictivos o de valoración de gravedad (APACHE II, SAPS II, MOF, MARSHALL, LODS, SOFA)[25], no contemplan a la glucemia como una variable de peso que requiera ser incluida en ellos. Esto contrasta con los hallazgos de los grupos de pacientes graves en los que sí parece haber una relación pronóstica entre la hiperglucemia y el desenlace final. Solamente en los escores relacionados con pancreatitis[26-28], es estimada la glucemia como una variable a considerar y solo en la valoración inicial.

La aparición del estudio Leuven 1[8] en pacientes de predominio quirúrgicos, fue una llamada de atención, afirmando que el mantener la glucemia dentro de sus límites de normalidad, lo que se dio por denominar como el control estricto de la glucemia, conllevaba una disminución significativa de la mortalidad, una disminución de la disfunción orgánica, y de infecciones entre otros hechos ventajosos. Tras éste, aparecieron nuevos estudios que corroboraban sus resultados[29-31], aunque pequeños o retrospectivos con controles históricos. La asunción de la bondad de estos resultados dio lugar a su valoración con alto valor de evidencia y por tanto con un nivel elevado de recomendación. Sin embargo ensayos posteriores, no pudieron corroborar estos prometedores hallazgos, de manera que los estudios Visep[17], y Glucontrol[19] hubieron de suspenderse con anticipación por los efectos deletéreos con esta práctica (mayor hipoglucemia y mayor violación de protocolo, respectivamente). En el 2006 el mismo grupo belga, no consiguió encontrar resultados similares en pacientes médicos en UCI[32]. El último ensayo aparecido sobre el tema, Nice Sugar[33], determinó que no hay ventaja en la limitación tan estrecha de la glucemia, y que existe riesgo de mortalidad aumentada en el grupo de mayor rigor terapéutico. Aconsejan niveles de control más relajados, evitando hiperglucemia superiores a 180 mg/dL. Esta aproximación más prudente al control estricto de la glucemia hace que en las guías canadienses, en su actualización de 2009 (punto 10.4)[1], modifican su recomendación a mantener la glucemia en la vecindad de 8 mmol/L (7-9 mmol/L)[2]. Si bien algún tipo de pacientes podrían beneficiarse del control estricto, como los pacientes quirúrgicos[34].

La justificación de esta disparidad de resultados se puede hallar en las diferencias existentes entre el trabajo del grupo belga, que estudia una muestra tratada especifica de baja mortalidad, aporte fuera de la practica habitual de alta carga hidrocarbonada al inicio, tipo de enfermos, relación enfermera/paciente, alto porcentual de pacientes con nutrición mixta, que en su conjunto se aleja de la practica común en UCI. Mientras que en los otros se argumenta que los beneficios son sobrepasados por la aparición de una inusitada frecuencia de hipoglucemias y su importante repercusión funcional[17,19,33]. En el Nice Sugar[33], trabajo con mayor número de pacientes reclutados hasta la fecha, se vio un incremento de la mortalidad en el grupo de estudio, si bien a los 90 días. Un articulo reciente[35], señala estas diferencias importantes que hacen cuestionable la comparación del estudio belga con el Nice Sugar. Básicamente se puede resumir en que mientras que uno es unicéntrico, el otro es multicéntrico; los niveles de glucemia del grupo control son diferentes (180-215 mg/dL frente a 140-180 mg/dL); el número de pacientes en cada estudio; el tipo de los pacientes (predominantemente homogéneo frente a grupo heterogéneo medico-quirúrgico; porcentaje de pacientes que alcanzan el control glicémico deseado (70% frente al 50%); la determinación de las glucemias, el método de dispensa de la insulina, la duración de la terapia y finalmente la diferencia de los resultados en mortalidad y morbilidad. De todas estas diferencias, en nuestra opinión las más relevantes quizás sean los niveles de glucemia del grupo control, pues mientras que en el estudio belga, el nivel de glucemia está dentro del rango claro de lo patológico y dañino, el Nice-Sugar mantiene unos niveles de glucemia que han sido estimados hasta como fisiológicos en el entorno del paciente crítico y por tanto deseables. Probablemente en este punto resida uno de los fundamentos que justifiquen la desigualdad en los resultados obtenidos por cada uno de los estudios.

Aun antes de disponer de los resultados de este estudio, y señalando el precedente, un metanálisis[9] concluía que por el momento, no había asociación entre el control estricto de la glucemia y la reducción de la mortalidad o la necesidad de diálisis. Solo los episodios de sepsis eran menos frecuentes, y solo en relación a los pacientes quirúrgicos. Llegan a sugerir la procedencia de revisión de las guías que recomendasen el control estricto de la glucemia, hasta la existencia de resultados más extensos y definitivos, advirtiendo del riesgo cierto en el incremento de los episodios de hipoglucemia, que si bien no es posible relacionar directamente con incremento de mortalidad por su causa, puede ser un factor que la favorezca o bien señale la gravedad de la enfermedad.

No hay pues, por el momento, evidencia suficiente para aconsejar la persecución de control estricto de la glucemia, aunque existan recomendaciones relevantes con tal objetivo, quedando pendiente delimitar el grupo de pacientes, así como el momento y nivel de control, en los que esta estrategia pudiera ser beneficiosa. De forma llamativa la Sociedad Europea de Alimentación Enteral y Parenteral (ESPEN), en relación a este aspecto aconseja en sus guias[36] unos niveles menos estrictos de control glicémico, advirtiendo con nivel de recomendación A, la presencia aumentada de la hipoglucemia en pacientes con control estricto de la glucemia.

Finalmente se ha sugerido que la glucemia en las primeras 48 horas expresa más la adaptación del paciente gravemente agredido, que una intolerancia o resistencia a la utilización de la glucemia. Esto podría estar en la base de que durante al menos ese tiempo, no debería modificarse, dentro de límites razonables, comenzando su mani-

pulación farmacológica y/o dietética a partir del tercer día. Tampoco existe evidencia que sostenga esta afirmación, pero en el segundo estudio del grupo belga[32], en pacientes médicos, eran estos, los que se mantenían más de tres días en UCI, los que mostraban mejores resultados.

El concepto de resistencia a la insulina, se fundamenta en la intención del organismo lesionado en ofertar el nutriente principal de las células de rápida replicación, posponiendo su utilización por otras células menos relevantes en el centro de la agresión. Un ejemplo clarificador es el muscular que en situación de agresión se vuelve impermeable a la entrada de glucosa, salvo que sea lesionado en cuyo caso se trasforma en "órgano preferencial".

Hay estudios, que como el presente, no encuentran que la glucemia inicial, o la de ayuno o incluso la promediada del primer día, sea indicador de riesgo per se, al menos de forma general para los pacientes en estado critico[37-39]. Esta hiperglucemia expresa, mas bien, un grado de mayor lesión y es esta intensidad, la que verdaderamente determina el riesgo.

Se ha demostrado que la variabilidad de la modificación de la glucemia puede ser un factor que exprese riesgo, pero esta variabilidad aparece o se calcula con posterioridad, por lo que su valor como indicador pronóstico desaparece[14, 40].

El trabajo presentado tiene debilidades. Es un estudio retrospectivo con las limitaciones derivadas del mismo; no se han estimado la participación de pacientes previamente diabéticos; ni el tipo de la misma; no hay determinación de la terapéutica empleada que pudiera modificar las cifras de glucemia (esteroides, insulina, antidiabéticos orales…); el tipo de pacientes es variado, predominando pacientes quirúrgicos en la MG, y traumáticos y médicos en los demás niveles.

Tiene sin embargo la ventaja de proceder de un sistema semiautomático, donde los valores de las diferentes variables han sido introducidas de forma automática y auditadas por el personal de enfermería o analistas antes de su incorporación a la base.

La estratificación puede ser discutible, principalmente la relacionada con la glucemia, pero su defecto desaparecería una vez es contemplada en el análisis de regresión como una variable continua y en este caso tampoco señaló un especifico incremento del riesgo de fallecer relacionada con ella. Con una estratificación de la glucemia inicial en 6 niveles, e incluidas en el análisis multivariado, siendo el referente de comparación el estrato de normalidad (80-110 mg/dL) no han mostrado variación alguna en los resultados (datos no mostrados).

La conclusión que se puede sacar del estudio es que la hiperglucemia es frecuente en los pacientes ingresados en UCI, y esta presente ya desde la primera determinación al ingreso. Que habitualmente los pacientes en su mayoría están normonutridos, según el IMC, aunque no se puede descartar la presencia de malnutrición proteica; y que no parece existir una relación directa entre las cifras de glucemia al ingreso y el resultado final del paciente. Ni tampoco el promedio de las glucemias del primer día, parece indicar algo diferente a lo señalado ni aumentan la capacidad de predicción de la glucemia inicial.

La glucemia inicial expresa, posiblemente, más una respuesta "fisiológica" a la agresión que ser un factor de riesgo para la supervivencia del paciente. Y por tanto su control estricto, al menos en la fase inicial de la enfermedad, puede conllevar más riesgos que beneficios.

Queda por determinar si la hiperglucemia mantenida más allá de los primeros días tiene otro significado y cual sería su umbral de inicio en el efecto deletéreo.

Muchas fueron las variables que mostraban, en la comparación bivariada, significación, pero de forma repetida, la variable que permanecía como factor de riesgo per se, una vez se realizaba el ajuste mediante la regresión logística, era el NEMS. Esta variable es utilizada por la enfermería[41] para señalar las cargas de trabajo que los pacientes generan y en función de ello, se ha usado para la gestión de personal, e incluso en la decisión del alta de pacientes a niveles asistenciales de menor intensidad. Hay estudios que han correlacionado esta variable con el APACHE II mostrados un r superior a 0,6, y por tanto expresando que aquellos pacientes con mayor gravedad son los que generan una mayor carga de trabajo[42, 43]. Quizás su contemplación como factor pronóstico mereciese un estudio en mayor profundidad[44-46].

Conclusiones

En la muestra analizada no se encuentra una mayor mortalidad relacionada con los niveles de glucemia, ni basal ni la promediada del primer día. Ni en pacientes con predominio quirúrgicos programado (MG), ni en pacientes no quirúrgicos con ingresos en UCI de forma urgente.

Llama la atención que el nivel de carga asistencial, marcado por el NEMS, si lo muestre de forma significativa. Esto sugiere la necesidad de investigar dicho NEMS como factor predictor de mortalidad.

Referencias

1. Margulies DR, Hiatt JR, Vinson D, Jr., Shabot MM. Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcome in head injury patients. *Am Surg* 1994; 60 (6): 387-90.
2. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 1989; 210 (4): 466-72; discussion 72-3.
3. Vanhorebeek I, Ingels C, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in high-risk cardiac surgery patients: evidence from the Leuven randomized study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18 (4): 309-16.
4. Hasin T, Eldor R, Hammerman H. Intensive insulin therapy in the intensive cardiac care unit. *Acute Card Care* 2006; 8 (4): 181-5.
5. Hahn R. Reduced mortality of intensive care patients by insulin therapy. The effect is especially evident in connection with heart surgery. *Lakartidningen* 2002; 99 (5): 374-5.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355 (9206): 773-8.

7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32 (10): 2426-32.
8. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359-67.
9. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults: A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (8): 933-44.
10. Groeneveld AJ, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Critical Care* 2002; 6 (2): 102-05.
11. Lipshutz AKM, Grooper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110 (2): 408-21.
12. Preiser J-C. Restoring normoglycaemia: not so harmless. *Critical care (London, England)* 2008; 12 (1): 116.
13. Thompson LH, Kim HT, Ma Y, Kokorina NA, Messina JL. Acute, muscle-type specific insulin resistance following injury. *Mol Med* 2008; 14 (11-12): 715-23.
14. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105 (2): 244-52.
15. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36 (12): 3190-7.
16. Azevedo JRAd, Lima ERM, Cossetti RJD, Azevedo RPd. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65 (3B): 733-8.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358 (2): 125-39.
18. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283-97.
19. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35 (10): 1738-48.
20. Miranda DR, Moreno R, Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Med* 1997; 23 (7): 760-65.
21. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (3 Pt 1): 818-24.
22. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33 (4): 575-90.
23. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110 (3): 611-9.
24. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35 (10): 2262-7.
25. García de Lorenzo A. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente critico. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergon, S.A., 2002.
26. Anglade D, Letoublon C, Russier Y, Stasia MJ, Lachachi F, Desroche E et al. [Is it useful to maintain specific scores for the early determination of the severity of acute pancreatitis?]. *Ann Chir* 2000; 125 (4): 325-33.
27. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25 (12): 1340-6.
28. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139 (1): 69-81.
29. Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A, Principi T, Pelaia P. Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2005; 71 (11): 717-25.
30. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290 (15): 2041-7.
31. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (8): 992-1000.
32. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354 (5): 449-61.
33. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283-97.
34. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180 (8): 821-7.
35. Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick JI. Critique of normoglycemia in intensive care evaluation: survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR) - a review of recent literature. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 211-4.
36. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2009; 28 (4): 387-400.
37. Christiansen C, Toft P, Jørgensen HS, Andersen SK, Tønnesen E. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive Care Med* 2004; 30 (8): 1685-8.
38. Ligtenberg JJ, Meijering S, Stienstra Y, van der Horst IC, Vogelzang M, Nijsten MW et al. Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixed ICU patients. *Intensive Care Med* 2006; 32 (3): 435-8.
39. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005; 33 (12): 2772-7.
40. Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care* 2009; 13 (2): 302.
41. Barroso Díaz A, Fuente Juárez AI, López Cid JJ, Millán Vázquez FJ, Rosado Muñoz N, Simón García MJ et al. [Analysis of the use of nursing personnel in a general intensive care unit. Situation in other european ICUs]. *Enferm Intensiva* 2001; 12 (3): 127-34.
42. Robas Gómez A, Romero Romero V, García García R, Sánchez Martín R, Cabestrero Alonso D. [Is the NEMS scale useful to describe homogeneously a population of patients in Intensive Care?]. *Enferm Intensiva* 2007; 18 (2): 70-7.
43. Gómez Ferrero O, Mateo Marín E, Marín Vivo G, Salas Campos L. [Care levels in an intensive care unit. Analysis of therapeutic requirements and severity scales]. *Enferm Intensiva* 1999; 10 (1): 13-21.
44. Iribarren-Diarasarri S, Aizpuru-Barandiaran F, Muñoz-Martínez T, Loma-Osorio Á, Hernández-López M, Ruiz-Zorrilla JM et al. Health-related quality of life as a prognostic factor of survival in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35 (5): 833-39.
45. Iapichino G, Morabito A, Mistraletti G, Ferla L, Radrizzani D, Reis Miranda D. Determinants of post-intensive care mortality in high-level treated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003; 29 (10): 1751-56.
46. Moreno R, Miranda D, Matos R, Fevereiro T. Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge. *Intensive Care Med* 2001; 27 (6): 999-1004.

APÉNDICES

MG. Muestra General

		N	*% MG*	*vivos*	*% de N*	*p*	*OR Cr*
Estratos Creatinina	FR nomal Cr < 1,2	1.769	81,71	1.685	95,25	< 0,001	1
	FR alterada Cr 1,2 a 2	208	9,61	166	79,81		5,07 (3,39-7,59)
	Fracaso renal > 2	85	3,93	68	80,00		5,01 (2,82-8,91)
Estratos paO2/FiO2	< 200	153	7,07	114	74,51	0,002	1
	200-300	98	4,53	79	80,61		0,70 (0,37-1,30)
	> 300	213	9,84	189	88,73		0,37 (0,21-0,65)
Estratos Pr. Arterial Inv.	< 60	23	1,06	14	60,87	< 0,001	1
	> 60	1.112	51,36	1.019	91,64		0,142 (0,06-0,337)
Estratos Pr Art. no inv.	< 60	63	2,91	49	77,78	< 0,001	1
	> 60	1.744	80,55	1.626	93,23		0,25 (0,136- 0,473)
Estratos glucemia inicial	Hipoglucemia (< 60)	7	0,32	6	85,71	0,056	4,88 (0,55-43,3)
	Normoglucemia (60-110)	424	19,58	410	96,70		1
	Hiperglucemia (> 110)	1.085	50,12	1.019	93,92		1,89 (1,05-3,41)
Estratos glucemia promedio	Hipoglucemia (< 60)	–	–	–	–	0,105	
	Normoglucemia (60-110)	114	5,27	106	92,98		1
	Hiperglucemia (> 110)	435	20,09	381	87,59		1,87 (0,86-4,06)
Estratos glucemia inicial dual	Anormal	1.092	50,44	1.025	93,86	0,028	1
	Normal	424	19,58	410	96,70		0,52 (0,29-0,94)
N.º de determinaciones de glucemia	Una	1.520	70,21	1.438	94,61	< 0,001	1
	Más de una	549	25,36	487	88,71		2,23 (1,58-3,154)
Sexo	Hombre	1.141	52,70	1.046	91,67	0,007	1
	Mujer	928	42,86	879	94,72		0,614 (0,43-0,876)
Causa de ingreso	Quirúrgico	1.425	65,82	1.396	97,96	< 0,001	1
	Trauma	339	15,66	288	84,96		8,52 (5,31-13,68)
	Médico	305	14,09	241	79,02		12,78 (8,07-20,24)
Tipo de ingreso	Programado	1.175	54,27	1.160	98,72	< 0,001	1
	Urgente	676	31,22	556	82,25		16,69 (9,66-28,81)
Estratos de edad	Jóvenes (< 65 años)	1.214	56,07	1.129	93,00	0,738	0,941 (0,66-1,34)
	Mayores (> 64 años)	801	37,00	748	93,38		1
Estratos BMI	Bajo peso (< 20)	117	5,40	109	93,16	0,773	0,95 (0,45-2,0)
	Normal (20-30)	1.652	76,30	1.534	92,86		1
	Obeso (> 30)	300	13,86	282	94,00		0,82 (0,49-1,38)

MG	**Vivos**				**Fallecidos**					
	N	*% MG*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*N*	*%MG*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*Z*	*p*
Edad	1.877	86,7	60	42-72	138	6,4	59	40-73	-0,276	0,783
Peso	1.925	88,9	71	65-80	144	6,7	75	65-81,5	-1,508	0,132
Altura	1.925	88,9	166	160-172,5	144	6,7	170	160-175	-2,27	0,023
BMI (kg/m^2)	1.925	88,9	25,71	23,4-27,7	144	6,7	25,39	23,4-27,6	-0,072	0,943
S. Corporal	1.925	88,9	1,81	1,68-1,91	144	6,7	1,86	1,6-1,9	-2,204	0,028
Estancia	1.923	88,8	1	1-3	144	6,7	3	1-8	-7,35	< 0,001
Creatinina	1.919	88,6	0,84	0,7-1,01	143	6,6	1,1	0,8-1,4	-7,631	< 0,001
Glucosa inicial	1.435	66,3	130	107-159	81	3,7	144	117-182,5	-2,994	0,003
Glucosa Promedio	487	22,5	134	113-162	62	2,9	149,20	121,6-192,2	-2,78	0,005
Hemoglobina	1.917	88,5	11,8	10,5-13	140	6,5	11,45	9,8-13,2	-1,196	0,232
Bicarbonato	1.103	50,9	22,8	21-24,8	119	5,5	22,38	19,4-24,3	-2,169	0,03
INR	1.849	85,4	1,1	1-1,2	127	5,9	1,2	1,1-1,5	-6,191	< 0,001
Fr. Cardiaca	1.354	62,5	76,7	67,15-87,7	88	4,1	90,95	73,1-102,7	-5,168	< 0,001
FiO2	388	17,9	55,58	47-66,6	68	3,1	72,95	55,2-89,7	-5,394	< 0,001
Fr. Respiratoria	1345	62,1	15,80	13,8-18,08	87	4,0	16,41	14-19,45	-1,421	0,155
K	1.856	85,7	3,98	3,7-4,3	136	6,3	3,8	3,4-4,2	-2,63	0,009
Lactato	1.097	50,7	1,50	1-2,4	117	5,4	2,5	1,1-4,6	-6,352	< 0,001
Leucocitos	1.913	88,4	11,49	8,99-14,47	143	6,6	11,36	8,4-15,5	-0,279	0,78
Na	1.918	88,6	138,33	136-141	143	6,6	140	136-143,7	-3,667	< 0,001
NEMS	1.643	75,9	21	18-27	110	5,1	34	29-39	-11,947	< 0,001
paO2/FiO2	382	17,6	297,11	180,2-407,6	82	3,8	219,16	102,6-354,5	-3,301	0,001
Pr. Art. INV	1.033	47,7	85,67	76,8-94,5	102	4,7	79,18	68,7-91,1	-3,79	< 0,001
Pr. Art No INV	1.675	77,4	87,75	77,42-99	132	6,1	86,06	73,3-100,2	-1,101	0,271
pO2	695	32,1	115	59-181,5	69	3,2	126,33	76,5-183,7	-1,011	0,312
Temperatura	1.334	61,6	36,24	35,9-36,6	83	3,8	36,00	35,4-36,7	-2,325	0,02
Urea	1.917	88,5	33	24,5-44	143	6,6	38	27,5-59	-4,003	< 0,001

"% MG % de muestra general; % M % de muestra; Md media; d.e. Desviacion estandar; MDN Mediana; RIQ Rango intercuartilico; n Número de pacientes del nivel".
"OR cr Odd ratio cruda (tabla Contingencia; MH); OR aj Odd ratio ajustada (RL)".

EQP. Excluídos Quirúrgicos Programados								
		N	*% total*	*% Muestra*	*Vivos*	*% resp n*	*p*	*ORc (IC 95%)*
Estratos Creatinina	FR nomal Cr < 1,2	542	25,0	73,4	473	87,3	< 0,001	1
	FR alterada Cr 1,2 a 2	113	5,2	15,3	76	67,3		3,34 (2,1-5,32)
	Fracaso renal > 2	42	1,9	5,7	29	69,0		3,07 (1,52-6,19)
Estratos paO2/FiO2	<200	120	5,5	16,3	84	70,0	0,06	1
	200-300	67	3,1	9,1	50	74,6		0,79 (0,40-1,55)
	> 300	108	5,0	14,6	90	83,3		0,47 (0,24-0,88)
Estratos Pr. Arterial inv.	< 60	15	0,7	2,0	7	46,7	0,005	1
	> 60	363	16,8	49,2	283	78,0		0,24 (0,087-0,70)
Estratos Pr.Art. no inv.	< 60	35	1,6	4,7	22	62,9	0,001	1
	> 60	604	27,9	81,8	506	83,8		0,32 (0,16-0,67)
Estratos glucemia inicial	Hipoglucemia (< 60)	3	0,1	0,4	2	66,7	0,091	5,0 (0,42-60,1)
	Normoglucemia (60-110)	110	5,1	14,9	100	90,9		1
	Hiperglucemia (> 110)	311	14,4	42,1	258	83,0		2,05 (1,01-4,19)
Estratos glucemia promedio	Hipoglucemia (<60)	–	–	–	–	–	0,099	
	Normoglucemia (60-110)	57	2,6	7,7	50	87,7		1
	Hiperglucemia (> 110)	217	10,0	29,4	169	77,9		2,03 (0,86-4,76)
Estratos glucemia inicial dual	Anormal	314	14,5	42,5	260	82,8	0,041	1
	Normal	110	5,1	14,9	100	90,9		0,48 (0,236-0,982)
Determinaciones de glucemia	Una	426	19,7	57,7	361	84,7	0,099	1
	Más de una	274	12,7	37,1	219	79,9		1,39 (0,938-2,07)
Sexo	Hombre	475	21,9	64,4	395	83,2	0,759	1
	Mujer	225	10,4	30,5	185	82,2		1,068 (0,70-1,62)
Causa de ingreso	Quirúrgico	102	4,7	13,8	91	89,2	0,038	1
	Trauma	319	14,7	43,2	269	84,3		1,54 (0,77-3,1)
	Médico	279	12,9	37,8	220	78,9		2,22 (1,1-4,4)
Tipo de ingreso	Programado	24	1,1	3,3	24	100,0	0,023	–
	Urgente	676	31,2	91,6	556	82,2		
Estratos de edad	Jóvenes (< 65 años)	486	22,4	65,9	409	84,2	0,228	1
	Mayores (> 64 años)	193	8,9	26,2	155	80,3		1,30 (0,84-2,0)
Estratos BMI	Bajo peso (< 20)	38	1,8	5,1	32	84,2	0,768	0,92 (0,38-2,26)
	Normal (20-30)	598	27,6	81,0	497	83,1		1
	Obeso (> 30)	51	2,4	6,9	51	100,0		0,096 (0,013-0,7)

EQP	**Vivos**				**Fallecidos**					
	N	*% MG*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*N*	*% MG*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*Z*	*P*
Edad	564	26,1	50,0	32,2-67	115	5,3	58,0	39-72	-2,732	0,006
Peso	580	26,8	75,0	65-80	120	5,5	75,0	65-80	-0,324	0,746
Altura	580	26,8	170,0	165-175	120	5,5	170,0	160-175	-0,846	0,397
BMI (kg/m^2)	580	26,8	25,0	23,1-27,5	120	5,5	25,4	23,4-27,5	-0,989	0,323
S. Corporal	580	26,8	1,9	1,7-1,9	120	5,5	1,9	1,71-1,9	-0,152	0,879
Estancia	580	26,8	3,0	1-7	120	5,5	3,5	1-8	-0,652	0,514
Creatinina	578	26,7	0,9	0,7-1,1	119	5,5	1,1	0,8-1,4	-4,721	< 0,001
Glucemia Basal	360	16,6	128,5	107,5-162	64	3,0	144,0	107,5-206	-2,62	0,009
Glucemia Promedio	219	10,1	132,0	112,7-161	55	2,5	145,2	122,3-186,6	-2,7	0,007
Hemoglobina	576	26,6	12,2	10,4-13,4	116	5,4	11,4	9,5-13,5	-2,215	0,027
Bicarbonato	413	19,1	23,1	21,1-25,6	99	4,6	22,4	19,1-24,3	-2,7	0,007
INR	558	25,8	1,1	1-1,3	108	5,0	1,3	1,1-1,5	-3,631	< 0,001
Fr. Cardiaca	364	16,8	82,4	72,1-95	71	3,3	91,3	76-105	-2,995	0,003
FiO2	184	8,5	57,7	48,6-68,9	57	2,6	72,9	56,2-88,3	-3,677	<0,001
Fr. Respiratoria	363	16,8	16,3	14,1-19,1	70	3,2	16,3	14,09-19	-0,364	0,716
K	556	25,7	3,8	3,5-4,1	115	5,3	3,8	3,4-4,2	-0,504	0,614
Lactato	410	18,9	1,7	1,1-2,6	97	4,5	2,6	1,4-4,6	-4,677	< 0,001
Leucocitos	576	26,6	11,4	8,9-14,6	119	5,5	11,4	8,7-15,7	-0,493	0,622
Na	576	26,6	139,0	136-141	119	5,5	140,0	136,5-144	-2,853	0,004
NEMS	488	22,5	26,0	20,1-32,5	91	4,2	34,0	31,6-40	-7,763	< 0,001
paO2/FiO2	224	10,3	250,9	151,1-380,8	71	3,3	199,4	102,6-301,6	-2,226	0,026
Pr. Art. INV	290	13,4	81,7	74,2-89,8	88	4,1	79,1	69,1-91,4	-1,426	0,154
Pr. Art No INV	528	24,4	87,5	77,2-98	111	5,1	84,2	73-98,4	-1,501	0,133
pO2	237	10,9	105,0	53,7-181,7	54	2,5	129,6	82,06-181,3	-1,597	0,110
Temperatura	354	16,4	36,5	35,9-36,9	66	3,0	36,0	35,4-36,82	-2,887	0,004
Urea	576	26,6	31,2	23-44	119	5,5	37,0	27-54	-3,384	0,001

"% MG % de muestra general; % M % de muestra; Md media; d.e. Desviacion estandar; MDN Mediana; RIQ Rango intercuartilico; n Número de pacientes del nivel."
"OR cr Odd ratio cruda (tabla Contingencia; MH); OR aj Odd ratio ajustada (RL)".
z de Mann Whitney.

EQP1. Excluídos Quirúrgicos Programados, una determinación de glucemia							
		N	*% MG*	*N*	*% grupo*	*p*	*ORc (IC)*
Estratos Creatinina	FR nomal Cr < 1,2 FR alterada Cr 1,2 a 2 Fracaso renal > 2	336 61 26	15,52 2,82 1,20	299 41 19	89,0 67,2 73,1	< 0,001	1 3,94 (2,09-7,4) 2,98 (1,17-7,56)
Estratos paO2/FiO2	< 200 200-300 > 300	69 34 53	3,2 1,6 2,4	49 26 44	71,0 76,5 83,0	0,303	1 0,75 (0,29-1,9) 0,50 (0,20-1,2)
Estratos Pr. Arterial inv.	< 60 > 60	10 171	0,5 7,9	5 137	50,0 80,1	0,024	1 0,248 (0,068-0,906)
Estratos Pr.Art. no inv.	< 60 > 60	19 369	0,9 17,0	12 315	63,2 85,4	0,01	1 0,294 (0,111-0,78)
Estratos glucemia inicial	Hipoglucemia (< 60) Normoglucemia (60-110) Hiperglucemia (> 110)	3 110 311	0,1 5,1 14,4	2 100 258	66,7 90,9 83,0	0,091	5,0 (0,46-60,1) 1 2,05 (1,01-4,19)
Estratos glucemia inicial dual	Anormal Normal	314 110	14,5 5,1	260 100	82,8 90,9	0,041	1 0,481 (0,236-0,982)
Sexo	Hombre Mujer	286 140	13,2 6,5	244 117	85,3 83,6	0,63	1 1,142 (0,656-1,98)
Causa de ingreso	Quirúrgico Trauma Médico	66 180 180	3,0 8,3 8,3	57 161 143	86,4 89,4 79,4	0,028	1 0,74 (0,32-1,74) 1,64 (0,74-3,6)
Tipo de ingreso	Programado Urgente	16 410	0,7 18,9	16 345	100,0 84,1	0,084	
Estratos de edad	Jóvenes (< 65 años) Mayores (> 64 Años)	290 123	13,4 5,7	252 100	86,9 81,3	0,143	1 1,52 (0,865-2,69)
Estratos BMI	Bajo peso (< 20) Normal (20-30) Obeso (> 30)	23 359 44	1,1 16,6 2,0	21 306 34	91,3 85,2 77,3	0,25	0,095 (0,023-0,39) 1 1,69 (0,79-3,64)

EQP1D	**Vivos**					**Fallecidos**						
	N	*% MG*	*% M*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*N*	*% MG*	*% M*	*MDN*	*RIQ 25-75*	*Z*	*P*
Edad	352	16,3	79,5	50,5	33-67	61	2,8	13,8	59,0	42-73	-2,968	0,003
Peso	361	16,7	81,5	75,0	65-80	65	3,0	14,7	75,0	65-80	-0,257	0,798
Talla	361	16,7	81,5	170,0	164,5-175	65	3,0	14,7	167,0	160-175	-1,631	0,103
BMI (kg/m^2)	361	16,7	81,5	24,8	23,1-27,5	65	3,0	14,7	25,7	23,8-27,7	-1,608	0,108
sc_Du Bois	361	16,7	81,5	1,8	1,7-1,9	65	3,0	14,7	1,8	1,6-1,9	-0,25	0,803
Estancia	361	16,7	81,5	2,0	1-6	65	3,0	14,7	2,0	1-7	-0,416	0,677
Creatinina	359	16,6	81,0	0,9	0,7-1,1	64	3,0	14,4	1,1	0,8-1,5	-3,324	0,001
Glu inicial	360	16,6	81,3	128,5	107,5-162	64	3,0	14,4	144,0	117,5-206	-2,625	0,009
Hemoglobina	357	16,5	80,6	12,5	10,9-13,7	61	2,8	13,8	11,2	9,5-13,35	-3,107	0,002
Bicarb	220	10,2	49,7	23,0	20,9-25,75	48	2,2	10,8	22,8	19,3-25,5	-0,568	0,570
INR	341	15,8	77,0	1,1	1-1,3	55	2,5	12,4	1,2	1-1,4	-2,512	0,012
Frec. Cardiaca	229	10,6	51,7	81,7	70,5-94,8	40	1,8	9,0	91,2	73,1-102,7	-1,846	0,065
FiO2	99	4,6	22,3	59,0	50-75	29	1,3	6,5	80,5	61,2-93,6	-2,907	0,004
Frec.Respiratoria	229	10,6	51,7	16,3	14-19,3	39	1,8	8,8	16,6	14-20	-0,073	0,942
K	337	15,6	76,1	3,9	3,5-4,2	60	2,8	13,5	3,8	3,5-4,3	-0,501	0,616
Lactato	218	10,1	49,2	1,7	1-2,6	46	2,1	10,4	2,1	1,06-3,4	-1,423	0,155
Leucocitos	357	16,5	80,6	11,6	9,1-14,4	64	3,0	14,4	11,5	8,4-15,8	-0,375	0,708
Na	358	16,5	80,8	138,0	136-141	64	3,0	14,4	139,0	135,1-143,7	-1,543	0,123
NEMS	282	13,0	63,7	24,0	18-32	38	1,8	8,6	33,4	27-42,1	-4,897	0,000
paO2/FiO2	119	5,5	26,9	235,7	140-378,3	37	1,7	8,4	180,6	91,5-285,4	-1,412	0,158
Pres. art Invasiva	142	6,6	32,1	84,4	75,8-92,1	39	1,8	8,8	78,8	66,4-99	-0,878	0,380
Pres. art No Inv	327	15,1	73,8	89,0	78,8-99,5	61	2,8	13,8	90,0	76,3-106,6	-0,331	0,740
PO2	119	5,5	26,9	99,0	51-190	26	1,2	5,9	106,0	70,5-175,3	-0,536	0,592
Temperatura	220	10,2	49,7	36,4	35,9-36,9	35	1,6	7,9	36,1	35,4-36,6	-2,226	0,026
Urea	357	16,5	80,6	33,0	23-44,5	64	3,0	14,4	40,5	28-63,25	-3,308	0,001

"%MG % de muestra general; % M % de muestra; Md media; d.e. Desviacion estandar; MDN Mediana; RIQ Rango intercuartilico; n Número de pacientes del nivel."
"OR cr Odd ratio cruda (tabla Contingencia; MH); OR aj Odd ratio ajustada (RL)".

EQPM. Excluídos Quirúrgicos Programados con más de una determinación de glucemia							
		N	*% MG*	*Vivos*	*%*	*p*	*ORc (IC)*
Estratos Creatinina	FR nomal Cr < 1,2 FR alterada Cr 1,2 a 2 Fracaso renal > 2	206 52 16	9,5 2,4 0,7	174 35 10	84,5 67,3 62,5	0,004	1 2,64 (1,32-5,27) 3,26 (1,11-9,61)
Estratos paO2/FiO2	< 200 200-300 > 300	51 33 55	2,4 1,5 2,5	35 24 46	68,6 72,7 83,6	0,182	1 0,82 (0,31-2,16) 0,43 (0,17-1,08)
Estratos Pr. Arterial inv.	< 60 > 60	5 192	0,2 8,9	2 146	40,0 76,0	0,066	 0,21 (0,034-1,29)
Estratos Pr.Art. no inv.	< 60 > 60	16 235	0,7 10,9	10 191	62,5 81,3	0,069	 0,384 (0,133-1,112)
Estratos Glucemia Prom	Hipoglucemia (< 60)	–	–	–	–	–	
Estrato dual	Normoglucemia (60-110) Hiperlgucemia (> 110)	57 217	2,6 10,0	50 169	87,7 77,9	0,099	1 2,029 (0,864-4,76)
Sexo	Hombre Mujer	189 85	8,7 3,9	151 68	79,9 80,0	0,980	 0,993 (0,524-1,88)
Causa de Ingreso	Quirúrgico Trauma Médico	36 139 99	1,7 6,4 4,6	34 108 77	94,4 77,7 77,8	0,066	1 4,88 (1,11-21,45) 4,86 (1,08-21,83)
Tipo de ingreso	Programado Urgente	8 266	0,4 12,3	8 211	100,0 79,3	0,150	
Estratos de edad	Jóvenes (< 65 años) Mayores (> 64 años)	196 70	9,1 3,2	157 55	80,1 78,6	0,780	 1,09 (0,56-2,14)
Estratos de BMI	Bajo peso (< 20) Normal (20-30) Obeso (> 30)	15 239 20	0,7 11,0 0,9	11 191 17	73,3 79,9 85,0	0,695	1,45 (0,44-4,74) 1 0,70 (0,20-2,49)

EQPM	**Vivos**					**Fallecidos**						
	N	*% MG*	*% M*	*MDN*	*RIQ (25-75)*	*N*	*% MG*	*% M*	*MDN*	*RIQ (25-75)*	*Z*	*P*
Edad	212	9,8	71,9	49,5	32-66	54	2,5	18,3	54,5	32,7-70	-0,96	0,337
Peso	219	10,1	74,2	75,0	65-80	55	2,5	18,6	75,0	65-80	-0,181	0,856
CM	219	10,1	74,2	170,0	165-175	55	2,5	18,6	170,0	165-178	-0,566	0,572
BMI (kg/m^2)	219	10,1	74,2	25,2	23,1-27,3	55	2,5	18,6	24,8	23,3-27,3	-0,308	0,758
sc_Du Bois	219	10,1	74,2	1,9	1,7-1,9	55	2,5	18,6	1,9	1,7-2	-0,527	0,598
Estancia	219	10,1	74,2	3,0	1-9	55	2,5	18,6	5,0	1-9	-1,209	0,227
Creatinina	219	10,1	74,2	0,9	0,7-1,1	55	2,5	18,6	1,1	0,89-1,4	-3,33	0,001
GLU PRO	219	10,1	74,2	132,0	112,6-161	55	2,5	18,6	145,3	122,3-186,6	-2,702	0,007
Hmoglobina	219	10,1	74,2	11,7	10,1-13,05	55	2,5	18,6	11,8	9,5-13,5	-0,371	0,711
Bicarbonato	193	8,9	65,4	23,3	21,5-25,6	51	2,4	17,3	22,1	18,78-24,2	-3,277	0,001
INR	217	10,0	73,6	1,2	1,05-1,35	53	2,4	18,0	1,3	1,1-1,5	-2,385	0,017
Frec. Cardiaca	135	6,2	45,8	84,5	73,5-96,2	31	1,4	10,5	92,6	76,8-107,6	-2,341	0,019
FiO2	85	3,9	28,8	56,7	46,3-65,7	28	1,3	9,5	66,3	50,9-79,6	-2,301	0,021
Frec. Respiratoria	134	6,2	45,4	16,3	14,5-19,1	31	1,4	10,5	16,2	14,2-18,2	-0,526	0,599
K	219	10,1	74,2	3,8	3,5-4,1	55	2,5	18,6	3,8	3,3-4,1	-0,055	0,956
Lactato	192	8,9	65,1	1,7	1,1-2,6	51	2,4	17,3	3,2	1,95-5,6	-5,082	<0,001
Leucocitos	219	10,1	74,2	11,0	8,6-14,9	55	2,5	18,6	10,8	8,74-15,045	-0,353	0,724
Na	218	10,1	73,9	139,0	136,6-142	55	2,5	18,6	141,3	137,3-145	-2,235	0,025
NEMS	206	9,5	69,8	28,5	22,5-34	53	2,4	18,0	35,7	32,7-39,3	-5,4	<0,001
paO2/FiO2	105	4,8	35,6	270,5	178,5-388,9	34	1,6	11,5	215,2	148-323,6	-1,779	0,075
Pres. art. Invasiva	148	6,8	50,2	79,4	73,1-87,3	49	2,3	16,6	79,2	70,6-85,3	-0,671	0,502
Pres. Art. No Inv	201	9,3	68,1	83,0	74,3-95,5	50	2,3	16,9	79,9	68,3-88,1	-2,23	0,026
pO2	118	5,5	40,0	112,4	60,05-179,3	28	1,3	9,5	142,0	110,1-187,1	-1,812	0,07
Temperatura	134	6,2	45,4	36,5	36,04-36,9	31	1,4	10,5	36,0	35,4-36,9	-1,859	0,063
Urea	219	10,1	74,2	29,5	21,5-43	55	2,5	18,6	32,0	26,3-43,6	-1,659	0,097

"%MG % de muestra general; % M % de muestra; Md media; d.e. Desviacion estandar; MDN Mediana; RIQ Rango intercuartilico; n Número de pacientes del nivel."
"OR cr Odd ratio cruda (tabla Contingencia; MH); OR aj Odd ratio ajustada (RL)"

EQP3D. Excluídos Quirúrgicos Programados con estancia de 3 o más días							
		N	*% MG*	*Vivos*	*%*	*p*	*ORc (IC)*
Estratos Creatinina	FR nomal Cr < 1,2 FR alterada Cr 1,2 a 2 Fracaso renal > 2	282 58 19	13,0 2,7 0,9	241 41 12	87,0 97,3 99,1	0,003	1 2,43 (1,26-4,69) 3,42 (1,27-9,22)
Estratos paO2/FiO2	< 200 200-300 > 300	79 48 68	3,6 2,2 3,1	64 36 57	96,4 97,8 96,9	0,492	1 1,4 (0,6-3,36) 0,82 (0,35-1,94)
Estratos Pr. Arterial inv.	< 60 > 60	5 219	0,2 10,1	4 172	99,8 89,9	0,937	1 1,1 (0,12-10)
Estratos Pr.Art. no inv.	< 60 > 60	19 311	0,9 14,4	14 256	99,1 85,6	0,344	1 0,6 (0,2-1,74)
Estratos glucemia inicial	Hipoglucemia (< 60) Normoglucemia (60-110) Hiperglucemia (> 110)	2 64 293	0,1 3,0 13,5	2 56 236	99,9 97,0 86,5	0,34	2,4 (0,22-25,7) 1 1,93 (0,83-4,46)
Estratos glucemia promedio	Hipoglucemia (< 60) Normoglucemia (60-110) Hiperglucemia (> 110)	2 64 293	0,1 3,0 13,5	2 55 237	99,9 97,0 86,5	0,51	1,9 (0,2-20) 1 1,4 (0,7-3)
Estratos glucemia inicial dual	Anormal Normal	295 64	13,6 3,0	238 56	86,4 97,0	0,199	1 0,59 (0,27-1,32)
Determinaciones de glucemia	Una Más de una	210 150	9,7 6,9	179 116	90,3 93,1	0,055	1 1,7 (0,98-2,9)
Sexo	Hombre Mujer	245 115	11,3 5,3	200 95	88,7 94,7	0,822	1 0,94 (0,52-1,67)
Causa de ingreso	Quirúrgico Trauma Médico	39 175 146	1,8 8,1 6,7	33 149 113	98,2 91,9 93,3	0,179	0,62 (0,24-1,61) 0,59 (0,33-1,05) 1
Tipo de ingreso	Programado Urgente	13 347	0,6 16,0	13 282	99,4 84,0	0,085	1 3,22 (0,41-25)
Estratos de edad	Jóvenes (< 65 años) Mayores (> 64 años)	234 116	10,8 5,4	195 92	89,2 94,6	0,356	1 1,3 (0,74-2,3)
Estratos BMI	Bajo peso (< 20) Normal (20-30) Obeso (> 30)	17 305 38	0,8 14,1 1,8	12 251 32	99,2 85,9 98,2	0,441	0,51 (0,17-1,52) 1 1,14 (0,45-2,87)

EQP3D	Vivos			Fallecidos				
	N	*Mediana*	*RIQ (25-75)*	*N*	*Mediana*	*RIQ (25-75)*	*Z*	*P*
Edad	287	51	35-70	63	59	40-73	-1,80	0,072
Peso	295	75	65-80	65	75	61-81	-0,38	0,702
Altura	295	170	165-175	65	170	160-175	-0,22	0,822
BMI (kg/m^2)	295	25,39	23,4-27,6	65	25,39	23,4-27,6	-0,27	0,788
S. Corporal	295	1,86	1,7-1,9	65	1,86	1,6-1,9	-0,26	0,791
Estancia	295	7	4-17	65	8	5-14,5	-1,49	0,137
Creatinina	294	0,9	0,7-1,1	65	1,03	0,79-1,4	-2,60	0,009
Glu.in	294	136	113-174	65	141	120-190	-1,40	0,162
Glucosa Prm.	294	138,75	114,8-170	65	143	121-185	-1,60	0,109
Hemoglobina	293	11,9	10,1-13,2	64	11,65	9,9-13,5	-0,10	0,924
Bicarbonato	229	23,2	21,06-25,8	55	22,6	20,3-25,3	-0,79	0,427
INR	281	1,2	1,1-1,3	58	1,2	1-1,36	-0,04	0,971
Fr. Cardiaca	194	84,95	73,3-97,4	39	91,2	74,5-102,5	-0,72	0,474
FiO2	126	57,72	49,4-69,4	29	61	50,3-84,9	-0,96	0,339
Fr. Respiratoria	193	16	14-20	38	17,2	14,4-20,3	-0,97	0,334
K	282	3,8	3,4-4,1	64	3,9	3,51-4,19	-1,24	0,216
Lactato	228	1,82	1,07-2,8	54	2,32	1,09-3,6	-1,65	0,100
Leucocitos	293	11,27	8,9-15,02	65	11,8	9,4-15,07	-0,69	0,488
Na	293	139	136-141,5	65	138	136,2-142,5	-0,13	0,898
NEMS	241	30,5	23,4-35,7	51	34	29-40	-3,27	0,001
paO2/FiO2	157	236	147,8-359,1	38	237,4	121,9-360,5	-0,27	0,789
Pr. Art. INV	176	79,19	73,1-88,7	48	79,9	72,39-88,5	-0,14	0,890
Pr. Art No INV	270	86,32	75,8-98	60	87,75	73,67-95,8	-0,73	0,467
pO2	142	124,5	61,1-186,6	31	128,7	81,5-188,5	-0,56	0,578
Temperatura	187	36,48	35,9-37	36	36,45	35,8-37,05	-0,31	0,756
Urea	293	32	23-44,5	65	37	27,2-53	-2,56	0,010

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):636-641
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa

M.ª J. Aguilar Cordero[1], E. González Jiménez[1], C. J. García García[2], P. A. García López[3], J. Álvarez Ferre[4], C. A. Padilla López[5] y J. L. González Mendoza[5] y E. Ocete Hita[6]

[1]Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. [2]Laboratorio de Antropología Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. [3]Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. [4]Unidad de Hospitalización Crónica. Hospital Universitario "San Rafael". Granada. [5]Grupo de Investigación CTS-267. Junta de Andalucía. [6]Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. España.

Resumen

Objetivos: **El objeto del presente trabajo es estudiar la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en una población de escolares y verificar la efectividad de la intervención educativa desarrollada sobre esos alumnos en términos de mejora de los valores percentilados del índice de masa corporal.**

Material: **La población valorada está compuesta por 977 escolares de entre 9 y 17 años de edad, pertenecientes a 13 centros educativos públicos de la ciudad de Granada y de su provincia (España).**

Metodología: **Se trata de un estudio longitudinal, analítico, multicéntrico y observacional de cohortes, desarrollado en tres fases. En primer lugar, valoración del estado nutricional, mediante técnicas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal, seis pliegues cutáneos y cuatro perímetros corporales) así como la presión arterial. Una segunda fase en la que se desarrolló la intervención educativa sobre la alimentación y el ejercicio físico. En la fase final se evaluó la efectividad de la intervención.**

Resultados: **Se encontró una mayor prevalencia de obesidad en las chicas de entre 12 y 13 años (15,1%). En los chicos, la prevalencia de obesidad fue inferior hasta los 13 años, aunque después mostraron un creciente incremento de dicha prevalencia (12,6%). Se produjo una reducción significativa de los valores de IMC en los dos sexos, aunque más significativa entre las chicas.**

Conclusiones: **Existe un incremento alarmante en la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre la población valorada. La reducción significativa de las puntuaciones en el IMC confirma la efectividad de la intervención educativa desarrollada.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:636-641)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5195

Palabras clave: *Intervención educativa de enfermería. Sobrepeso. Obesidad. Niños. Adolescentes.*

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.
Av. Madrid, s/n.
18071 Granada. España.
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 28-I-2011.
Aceptado: 1-II-2011.

OBESITY IN A SCHOOL CHILDREN POPULATION FROM GRANADA: ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF AN EDUCATIONAL INTERVENTION

Abstract

Objectives: **The objective of this research was to study the prevalence of obesity and excess weight in a population of school children and adolescents, and to verify the effectiveness of an educational intervention, as reflected in the variation of their body mass index values.**

Materials: **The population sample was composed of 977 school children and adolescents from 9 to 17 years of age, belonging to 13 public elementary schools and high schools in the city and province of Granada (Spain).**

Methodology: **This longitudinal cohort study was analytical, muticentric, and observational. It was carried out in three phases. The first phase involved the evaluation of the nutritional state of the sample population by means of anthropometric measurements (weight, height, body mass index, six skin folds and four body perimeters) as well as arterial blood pressure. The second phase entailed an educational intervention focusing on good nutritional habits and physical exercise. The third and final phase evaluated the effectiveness of the intervention.**

Results: **A higher obesity prevalence (15.1%) was found in school girls between 12 and 13. In the case of boys, obesity prevalence was lower up to age 13 though afterwards, it progressively increased (12.6%). The educational intervention produced an important reduction in body mass index values in both sexes though this reduction was more significant in young females.**

Conclusions: **There is a currently an alarming increase in obesity and overweight prevalence among the population evaluated in this study. The significant reduction in body mass index values resulting from this research confirmed the effectiveness of the educational intervention to reduce excess weight.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:636-641)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5195

Key words: *Nursing educational intervention. Overweight. Obesity. Children. Adolescents.*

Introducción

En la actualidad, más de mil millones de personas sufren de sobrepeso en todo el mundo, de los que trescientos millones pueden ser consideradas como obesos[1,2,3,4]. En Europa, 1 de cada 6 niños, o su equivalente casi el 20% tiene sobrepeso, mientras que 1 de cada 20 adolescentes (el 5%) ya es obeso[5].

Los numerosos estudios realizados a partir de estudiantes de la Unión Europea muestran un importante incremento en las tasas de obesidad y sobrepeso de niños y adolescentes, sobre todo en los últimos diez años[6]. Destaca una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 18%, o lo que es igual, un incremento anual de 400.000 nuevos casos[7].

En España, 4 hijos de cada 10 (42,7%), con edades entre 6 y 10 años, tienen sobrepeso y 1 de ellos ya es obeso[8]. En el caso de los adolescentes, las tasas son algo menores, pero siguen siendo preocupantes, ya que 1 de cada 3 presenta sobrepeso y 1 de cada 20 es obeso[9]. Según los datos del estudio ENKID (1998-2000), la prevalencia de obesidad en España era del 13,9% de acuerdo con el percentil 97 (P97) de Hernández y cols. (2002)[10]. Por otra parte, la prevalencia del sobrepeso de acuerdo con el percentil 85, y según los mismos autores, se situó en el 26,3%[8]. En relación con el sexo, la mayor prevalencia de obesidad se detectó entre los chicos, con un 15,6%, frente al 12,0% encontrado entre las chicas. Además, se observó la existencia de un patrón de distribución geográfica respecto de la prevalencia de obesidad en las diferentes regiones españolas. El sur de la península, junto con el archipiélago canario, constituían las regiones geográficas españolas con mayor prevalencia de obesidad entre su población infantil y adolescente, frente a las comunidades del norte del país, en donde las tasas de sobrepeso y obesidad eran considerablemente más bajas[8].

En el presente, la evidencia epidemiológica permite identificar el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para el desarrollo posterior de patologías crónicas entre los más jóvenes, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II[11,12,13] colelitiasis, esteatohepatitis no alcohólica[14,15], artrosis y algunos tipos de cáncer[16,17]. Si se tiene esto en cuenta, la obesidad se relaciona con una disminución de la calidad de vida y un aumento del gasto sanitario[18]. En vista de lo cual, se puede afirmar que el sobrepeso y la obesidad representan un importante problema de salud pública entre la población general, aunque de un modo especial entre el colectivo de niños y adolescentes[19,20,21].

Así pues, resulta evidente la necesidad de introducir en nuestro sistema educativo programas de educación e intervención nutricional. Estos, a su vez, deben ser evaluados de forma permanente para que se ajusten lo más posible a ese proceso acelerado de cambios en las conductas alimentarias[22,23].

Las evidencias disponibles hasta el momento indican que una intervención educativa de enfermería, a través del consejo dietético y la educación nutricional correspondiente, podrían mejorar e influir positivamente en la evolución de los estados de sobrepeso y obesidad entre los más jóvenes en el ámbito escolar[24,25,26].

Los objetivos de este trabajo consistieron en llevar a cabo una estimación precisa de la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una población de escolares compuesta por 977 niños y adolescentes de entre 9 y 17 años de edad; todos ellos pertenecientes a 13 centros educativos públicos de Granada y su provincia. Con ello, se pretendía definir una intervención educativa sobre alimentación saludable y ejercicio físico, de modo que se mejorara el estado nutricional del grupo de alumnos en situación de sobrepeso y obesidad.

Objetivos

Los objetivos a alcanzar con el desarrollo de este estudio fueron los siguientes:

- Determinar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una población de escolares de entre 9 y 17 años de edad pertenecientes a 13 centros educativos de la ciudad de Granada y su provincia.
- Verificar la efectividad de la intervención educativa desarrollada sobre el grupo de chicos y chicas con sobrepeso y obesidad en la mejora de los valores percentilados del índice de masa corporal.

Muestra

Con el fin de obtener una población de estudio representativa de toda la provincia de Granada, fue necesario efectuar un análisis previo sobre la situación demográfica actual, en cuanto a la población existente de niños y adolescentes. Para ello y como fuente de datos de nuestra provincia se utilizó el Padrón Municipal de 2008, según el cual la población existente para ese intervalo de edad y en ese período ascendía a 49.359 personas, entre chicos y chicas. Por sexos, 24.055 eran niños, esto es, el 48,7% del total de la población infantil en ese momento. En el caso de las niñas, su número ascendía a 25.304, o su equivalente, el 51,3% del total de la población objeto del estudio. A la vista de esos datos y asumiendo un error del 3%, la población de estudio se concretó en 977 sujetos, de los cuales, 524 fueron chicas y 452 varones, todos ellos con edades comprendidas entre los 9 y los 17 años. La selección de las últimas unidades fue proporcional al tamaño del municipio de residencia y al área geográfica en la que éste se encontraba. Con esta premisa, se establecieron cinco zonas geográficas y tres tipos de municipios (menos de 10.000 habitantes, entre 10.000 y 50.000 y más de 50.000). Se seleccionaron 13 centros educativos públicos distribuidos por Granada y su provincia, lo que hizo representativa la población de escolares participantes.

Se justifica la elección de esta población y de esta zona geográfica por la no inclusión de esta región en el análisis ya mencionado del estudio del ENKID. Esta circunstancia determinaba que en la actualidad se desconociera la prevalencia de sobrepeso y obesidad de los niños y adolescentes en esta región geográfica.

Como criterios de inclusión de la muestra, cabría destacar que fueron considerados candidatos a participar en el estudio todos aquellos chicos y chicas carentes de patología endocrina o física. Además, fue necesario contar con la autorización, vía consentimiento informado, por parte de los padres o tutores.

Metodología

En relación con el diseño, se trata de un estudio de corte longitudinal, analítico, multicéntrico y observacional de cohortes, con una duración inicial para este trabajo de dos años.

El estudio se articuló en tres fases. Una primera etapa, que dio comienzo en septiembre de 2008 y se prolongó hasta el mes de junio de 2009. En ella se llevó a cabo la valoración del estado nutricional de toda la población de alumnos correspondiente a los trece centros educativos. Para ello, y mediante el uso de técnicas antropométricas, se valoraron las variables peso, talla e índice de masa corporal, según edad y sexo. Se tomaron como referencia los estándares de Cole y cols.(2000)[27]. También fueron valorados seis pliegues cutáneos (pliegue tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco, pliegue del muslo y de la pantorrilla) así como cuatro perímetros, de la cintura, de la cadera, del brazo y del muslo.

La segunda fase estuvo comprendida entre los meses de octubre de 2009 y mayo de 2010; aquí tuvo lugar una intervención educativa sobre alimentación saludable y ejercicio físico en el grupo de chicos y chicas diagnosticados de sobrepeso y obesidad durante la primera fase. En materia de alimentación se llevaron a cabo dos talleres educativos sobre alimentación saludable en cada uno de los trece centros escolares. En relación con el ejercicio físico, se propuso una serie de juegos que los alumnos deberían efectuar durante las clases de educación física. Para ello, se contó con la colaboración de los profesores y maestros de educación física de cada centro educativo.

En la tercera y última fase (desarrollada durante el mes de junio de 2010) se evaluó la eficacia de nuestra intervención educativa, en términos de mejora o no del estado nutricional de los alumnos diagnosticados de sobrepeso u obesidad durante la primera fase y seguidos durante la segunda fase. Para ello se utilizaron nuevamente las técnicas antropométricas, a través de la valoración del peso, estatura e índice de masa corporal.

Resultados

Los resultados del estudio muestran el grave problema que el sobrepeso y la obesidad representa entre estas edades tempranas. Se pudo observar que el grupo de chicas de edades comprendidas entre 9 y 12 años presentaba una prevalencia de sobrepeso del 23,5%, frente al 25,2% que se encontró entre los varones pertenecientes al mismo grupo de edad. En el caso de las edades comprendidas entre los 12 y los 13 años, el porcentaje de sobrepeso entre las chicas ya ascendía al 32,2%. Esta cifra contrasta con una menor incidencia de sobrepeso entre los varones de esa misma edad, que se llegó a estimar en un 22,8 por ciento.

A partir de esas edades y en adelante, la incidencia de sobrepeso disminuyó progresivamente entre las mujeres. En el caso de las chicas, con edades comprendidas entre 13 y 14 años, la prevalencia de sobrepeso bajaba hasta el 18,3%. En el caso de los varones pertenecientes a este mismo grupo de edad (13-14 años), se obtuvo una incidencia ligeramente superior, pues se alcanzaban cifras de hasta el 26,1%. Por último, para los 14 años y en adelante, tuvo lugar un incremento del porcentaje de sobrepeso, estimado en un 24,7% para las mujeres y de un 10,9% entre los varones.

En cuanto a la prevalencia de la obesidad entre los dos sexos, se observa que en las edades comprendidas entre los 9 y los 12 años, la prevalencia en el sexo femenino era del 13%, mientras que entre los varones bajaba al 6,7%. Para el período comprendido entre los 12 y los 13 años, la prevalencia de obesidad en el sexo femenino fue estimada en un 15,1%. En el caso de los hombres, y para ese mismo intervalo de edad, la prevalencia de obesidad encontrada fue considerablemente menor, esto es, del 8,8%.

En la etapa comprendidas entre los 13 y los 14 años, la prevalencia de obesidad resultó ser del 10,7% para las chicas, frente al 12,6% encontrado entre los sujetos varones. Por último, para los alumnos con edades comprendidas entre 14 y 17 años de edad, el conjunto de valores resultó ser más equilibrado, al estimarse una prevalencia del 4,5% entre las chicas y del 4,7% entre los varones.

Los resultados indicados anteriormente, en cuanto a la prevalencia de sobrepeso y obesidad según edad y sexo, se muestran representados en la tabla I y en la figura 1. Del mismo modo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre obesidad y factores como la edad o el sexo ($\chi^3 = 2,22$; $p = 0,528$) y el sobrepeso ($\chi^3 = 7,37$; $p = 0,061$).

Con relación a la variable índice de masa corporal (IMC), tal y como puede apreciarse en la figura 2, se encontraron marcadas diferencias entre los valores iniciales (previos al período de ocho meses de intervención) y los valores finales o postintervención. Distinguiendo entre sexos, en el caso de las chicas, los valores finales obtenidos para dicho índice mostraron un importante descenso, aunque describiendo un patrón de desarrollo similar en las diferentes edades. De ese modo, en el grupo final destacó un importante descenso en los valores de dicho índice durante las edades más tempranas (hasta los doce años). A partir de esa edad y en adelante, tuvo lugar un progresivo des-

Tabla I
Prevalencia de sobrepeso y obesidad por grupos de edad y sexo

Sexo	*Edad ≤ 12 años (n = 325)*		*Edad 12-13 años (n = 260)*		*Edad 13-14 años (n = 242)*		*Edad ≥ 14 años (n = 149)*	
	Sobrepeso	*Obesidad*	*Sobrepeso*	*Obesidad*	*Sobrepeso*	*Obesidad*	*Sobrepeso*	*Obesidad*
Femenino (n = 524)	23,5	13,0	32,2	15,1	18,3	10,7	24,7	4,5
Masculino (n = 452)	25,2	6,7	22,8	8,8	26,1	12,6	10,9	4,7

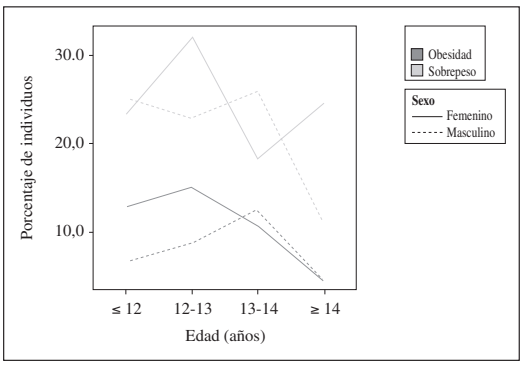


Fig. 1.—Prevalencia de sobrepeso y obesidad según edad y sexo.

censo de los valores, aunque describiendo una trayectoria similar a la observada en los valores previos a la intervención. Desde los catorce años de edad y hasta los diecisiete (edad límite valorada), los valores encontrados para dicho índice entre las chicas disminuyeron considerablemente y de manera progresiva.

Entre los varones, el patrón de modificación de dicho índice fue muy diferente. Destaca la presencia de una reducción homogénea en las diferentes edades de los valores del índice de masa corporal, aunque son mayores en los segmentos de edad correspon-dientes a sujetos de entre doce y trece años y en mayor medida entre aquellos sujetos de edad igual o superior a catorce años. Analizando la trayectoria que describe la curva del índice de masa corporal postintervención, destaca la presencia de un incremento extremadamente pronunciado en los valores de dicho índice durante las primeras edades, esto es, en sujetos de entre nueve y doce años de edad. A partir de esta última edad, los valores de dicho índice se estabilizan, para mostrar una meseta entre los doce y los trece años. A partir de esta última edad, y en adelante, se inicia un progresivo incremento de los valores del mismo.

Discusión/conclusión

El aumento en los últimos años de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro país, y de un modo especial en Andalucía, representa un grave problema de salud. La prevalencia varía considerablemente de unas regiones a otras, pero oscila entre un 9% y un 14,5%[28].

En nuestra población de estudio y para las edades de entre 12 y 13 años, se obtuvo una prevalencia de obesidad del 15,1%, seguida de cerca por el otro grupo de edades comprendidas entre los 9 y los 12 años, con un valor del 13%. Estos resultados son alarmantes si se tiene en cuenta que es durante las etapas más tempranas (infancia y adolescencia) cuando la obesidad se manifiesta con mayor desarrollo y prevalencia. Estos resultados muestran una tendencia al alza de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, en relación con los datos de estudios anteriores, como los ofrecidos por el estudio ENKID, en donde el porcentaje de obesidad para ambos sexos se estimó en un 13,9%.

En relación con la evolución de la variable índice de masa corporal (IMC), se encontraron marcadas dife-

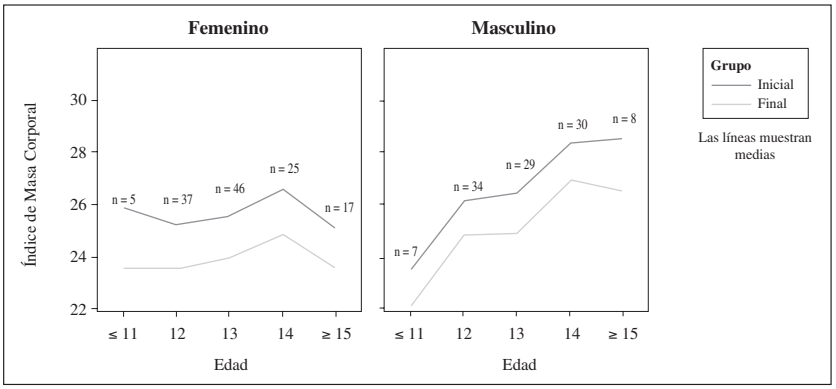


Fig. 2.—Evolución del estado nutricional de los alumnos tras la intervención.

rencias en los dos sexos y entre los valores iniciales (previos al período de ocho meses de intervención) y los valores finales o postintervención. En el caso de las chicas, los valores finales observados del índice mostraron un descenso considerable y similar entre las diferentes edades analizadas. En el grupo final (valores postintervención) destacó un importante descenso en las puntuaciones de dicho índice entre los sujetos de más corta edad. Por otra parte, el repunte de los valores descritos en chicas de entre trece y catorce años guardaba relación con el desarrollo del período puberal. Ahora bien, desde los catorce años y hasta los diecisiete (edad límite valorada), los valores observados disminuyeron considerablemente y de manera progresiva entre las chicas. Esta circunstancia tenía su explicación en una mayor adhesión por parte de este grupo de chicas a las recomendaciones que sobre alimentación saludable y ejercicio físico les fueron brindadas en la intervención.

En el caso de los varones, las modificaciones observadas en los valores de IMC fueron diferentes a las descritas entre las chicas. En el caso del intervalo de edades comprendido entre los trece años y en adelante se objetivó un progresivo incremento de sus valores coincidiendo con el inicio y posterior desarrollo del período puberal en los chicos, el cual tendería a estabilizarse a partir de los catorce años e incluso a disminuir en edades posteriores. Estos resultados confirman una vez más el dimorfismo sexual existente en el patrón de desarrollo y acumulo graso ya desde edades tempranas. Estos datos resultan coincidentes con los obtenidos por Meléndez (2002)[29] en otra población de escolares granadinos.

De acuerdo con estas consideraciones, cabe considerar el hecho de que si fueron los varones los que mayores tasas de obesidad mostraron, también ellos presentaron una menor ganancia de peso durante los ocho meses que comprendió la intervención educativa. No obstante, cabe señalar que ninguno de los sujetos con sobrepeso y obesidad rebasó sus cifras de peso iniciales; más bien, y en la práctica totalidad de los casos, se produjo un mantenimiento de las mismas.

A la luz de los resultados obtenidos, parece lógico valorar como positiva la intervención educativa desarrollada sobre esta población de escolares. Estos resultados suponen una importante aportación sobre la necesidad de fomentar prácticas y estilos de vida saludables, máxime cuando en la actualidad esta cuestión constituye uno de los principales aspectos del debate[30,31]. Existe un cierto grado de controversia sobre la eficacia o no de las intervenciones educativas en la mejora de los hábitos de vida de nuestros menores y prevenir con ello el desarrollo de trastornos crónicos, como la obesidad nutricional[32].

La mejoría alcanzada en términos de disminución o mantenimiento de los valores de IMC constituye un hecho importante si se tiene en cuenta la complejidad de generar y alcanzar un grado de implicación y adhesión entre estos niños y adolescentes y el programa desarrollado en el estudio. De acuerdo con otros autores[33,34], una terapia de intervención temprana sobre modificación de hábitos alimentarios y que vaya asociada a un incremento de la actividad física, constituye el procedimiento más efectivo para reducir los valores de peso y, por ende, del índice de masa corporal (IMC) de los niños y los adolescentes. En este sentido, conseguir que los alumnos tomen conciencia de la importancia para su salud de una alimentación saludable y mantengan un nivel de actividad física han constituido los dos mayores logros de este estudio. A la vista de nuestros resultados y de acuerdo con los de otros investigadores[35,36], las conclusiones obtenidas demuestran la efectividad de la terapia conductual aplicada en nuestra intervención para modificar los hábitos alimentarios y los patrones de la actividad física, con el fin de alcanzar estilos de vida saludables.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias, en primer lugar, a los alumnos participantes en este estudio, ya que sin su valiosa participación no habría sido posible nuestro trabajo. Del mismo modo, damos las gracias a los padres por su autorización para que fuese posible la participación de sus hijos y, por último, a las direcciones de los centros educativos participantes, por la amabilidad y colaboración mostrada en todo momento.

Referencias

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Technical Report Series No. 98.1. Geneva: WHO (1997).
2. International Obesity Task Force. European Association for the study of obesity. Obesity in Europe. The Case for Action. Position Paper. London, 2002.
3. Lee PH, Chang WY, Liou TH, Chang PC. Stage of exercise and health – related quality of life among overweight and obese adults. *Journal of Advanced Nursing* 2006; 53 (3): 295-303.
4. Brown I, Stride Ch, Psaron A, Brewins L, Thompson J. Management of obesity in primary care: nurses' practices, beliefs and attitudes. *Journal of Advanced Nursing* 2007; 53 (2): 221-32.
5. Jannsen I, Katzmarzyk PT, Óbice WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, Currie C, Pickett W. Comparison of overweight and obesity prevalence in school – aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev* 2005; 6 (2): 123-132.
6. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: A crisis in public health. Report to the World Health Organization by the International Obesity Task Force. *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl. 1): S5-S104.
7. Lobstein T, Baur L. Policies to prevent childhood obesity in the European Union. *Eur J Public Health* 2005; 15 (6): 576-79.
8. Serra Majem LL, Ribas L, Aranceta J. Epidemiología de la obesidad en España. Resultados del estudio Enkid (1998–2000). En: Obesidad Infantil y Juvenil. Estudio enkid. LL Serra, J Aranceta (eds.). Masson, Barcelona, 2001: 81-108.
9. Martínez JA, Moreno B, Martínez González A. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev* 2004; 5: 171-72.
10. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruíz E, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de investigaciones sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid, Ediciones Ergon 2002.

11. González-Cross M, Castillo MJ, Moreno L, Nova E, González Lamuño D, Pérez-Llamas F, Gutiérrez A, Garandet M, Joyanes M, Leiva A, Marcos A. Alimentación y valoración del estado nutricional de los adolescentes españoles (estudio AVENA). *Nutr Hosp* 2003; 23 (1): 15-28.
12. Reilly JJ, Methven E, Mcdowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 748-52.
13. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951-57.
14. Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Di*s 2002; 13: 3-16.
15. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996; 23: 1221-226.
16. Cummings S, Parham ES, Strain GW. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (8): 1145-155.
17. Cañete E, Gil Campos M, Poyato Domínguez JL. Obesidad en el niño: nuevos conceptos en etiopatogenia y tratamiento. *Pediatr Integr* 2003; VII (7): 480-90.
18. López-Canti L. Obesidad en la infancia y adolescencia: síndrome plurimetabólico en el niño obeso. *Vox Paediatr* 2002; 10: 46-51.
19. Costa-Font J, Gil J. Obesity and the incidente of chronic diseases in Spain: a seemingly unrelated probit approach. *Economics and Human Biology* 2005; 3: 188-214.
20. Seidell JC. Obesity: a growing problem. *Acta Paediatr* 1999; 88: 46-50.
21. Bras I Marquillas J. Prevención de la enfermedad cardiovascular. En: Manual de actividades preventivas en la infancia y adolescencia. 1ª ed., Exlibris Ediciones, Madrid 2004: 287-96.
22. Bonet B, Quintanar A, Lindo D, Pérez-Lescure J, Martínez J (2007). Terapia de grupo para el tratamiento de la obesidad infantil. *An Pediatr* 67 (1): 51-6.
23. Dalmau J, Alonso M, Gómez L, Martínez C, Sierra C (2007). Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 66: 294-304.
24. Eyre H, Kahn R, Roberson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, The American Diabetes Association and The American Heart Association. *Circulation* 2004; 109: 3244-255.
25. Collins CE, Warren JM, Neve M, Mccoy P, Stokes BA. Systematic review of interventions in the management of overweight and obese children which include a dietary component. *Int J of Evidence Based Health Care* 2007; 5 (1): 2-53.
26. Martínez MI, Hernández MD, Ojeda M, Mena R, Alegre A, Alfonso JL. Desarrollo de un programa de educación nutricional y valoración del cambio de hábitos alimentarios saludables en una población de estudiantes de Enseñanza Secundaria Obligatoria. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 504-10.
27. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1-6.
28. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruíz J, González–Gross M, Sarría A, Marcos A, Bueno M. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-6.
29. Meléndez JM. Evaluación nutricional y composición corporal en una población infantil de la vega de Granada. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 2002.
30. Schantz S, Bobo N. School program for screening students at risk for diabetes: the School Nurse Childhood Obesity Prevention Education program. *Nasnewsletter* 2009; 24 (4): 150-54.
31. Huang HM, Wu MC, Chen KH. Effectiveness of a school weight control program. *Hu Li Za Zhi* 2010; 57 (3): 51-9.
32. Ostbye T, Malhotra R, Landerman LR. Body mass trajectories through adulthood: results from the National Longitudinal Survey of Youth 1979 Cohort (1981-2006). *Int J Epidemiol* 2010; 5 [Epub ahead of print].
33. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, Mccurley J. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children. *JAMA* 1990; 264: 2519-523.
34. Inge TH, Krebs NF, García VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: Concerns and recommendations. *Pediatr* 2004; 114: 217-23.
35. Jacobson D, Gance-Cleveland B. A systematic review of primary healthcare provider education and training using the Chronic Care Model for Childhood Obesity. *Obes Rev* 2010; 28 [Epub ahead of print].
36. Small L, Melnyk bm, Anderson-Gifford D, Hampl JS. Exploring the meaning of excess child weight and health: shared viewpoints of Mexican parents of preschool children. *Pediatr Nurs* 2009; 35 (6): 357-66.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):642-645
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

El consumo del probiótico *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 mejora el estado de salud general en personas de edad avanzada

M. Bosch Gallego[1], J. Espadaler Mazo[1], M. Méndez Sánchez[2], M. Pérez Carre[3], A. Farrán Codina[4,5], S. Audivert Brugué[1], M. A. Bonachera Sierra[1] y J. Cuñé Castellana[1]

[1]AB-BIOTICS SA. Cerdañola del Vallés. Spain. [2]Serveis Residencials d'estades temporals i repir. Llars Mundet. Barcelona. Spain. [3]Centre AssiSTENCIAL Dr. Emili Mira i Lopez. Recinte Torribera. Santa Coloma de Gramenet. Spain. [4]Centre d'Ensenyament de Nutrició Humana i Dietètica (CESNID). Santa Coloma de Gramenet. Spain. [5]Department de Nutrició i Bromatologia. Universitat de Barcelona. Barcelona. Spain.

Resumen

Fundamentos: **Con la edad avanzada se producen cambios en la microflora intestinal que pueden afectar al estado de salud general. En este trabajo analizamos el efecto de *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 sobre la regulación del tránsito intestinal y el estado nutricional.**

Métodos: **Hemos realizado un estudio clínico doble-ciego, controlado por placebo y aleatorizado. Hemos evaluado la evolución de la frecuencia de defecación semanal y los niveles en sangre de proteínas totales, albúmina, colesterol y proteína C-reactiva.**

***Resultados: Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 ayuda a regular el tránsito intestinal y mejora el estado nutricional en personas mayores.**

Conclusiones: **El consumo de productos funcionales que contengan *L. plantarum* CECT 7315/7316 mejora la calidad de vida de personas de la tercera edad.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:642-645)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5230

Palabras clave: *Probiótico. Lactobacillus plantarum CECT 7315/7316. Salud. Estado nutricional. Tránsito intestinal. Tercera edad.*

CONSUMPTION OF THE PROBIOTIC *LACTOBACILLUS PLANCTARUM* CECT 7315/7316 IMPROVES GENERAL HEALTH IN THE ELDERLY SUBJECTS

Abstract

Introduction: **Ageing induces changes in gut microbiota that may affect the quality of life. In this work we analyze the effect of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 on the regulation of intestinal transit and on nutritional status.**

Methods: **We carried out a double-blind, randomized and controlled by placebo clinical trial. We evaluated the evolution of the weekly defecation frequency and blood levels of total proteins, albumin, cholesterol and reactive C-protein.**

***Results: Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 helps to regulate intestinal transit and improves the nutritional status in elderly.**

Conclusions: **Consumption of functional foods containing *L. plantarum* CECT 7315/7316 improves the quality of life in elderly subjects.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:642-645)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5230

Key words: *Probiotic. Lactobacillus plantarum CECT 7315/7316. Health. Nutritional Status. Intestinal transit. Elderly.*

Introducción

La edad avanzada provoca una serie de trastornos, como son la decadencia del sistema inmunitario, problemas intestinales como estreñimiento, y malnutrición, que afectan a la calidad de vida de las personas que los padecen. Muchas de estas alteraciones están asociadas a un cambio en la composición y actividad de la flora intestinal[1,2]. Algunos estudios indican que en las personas mayores se produce un descenso de los niveles de bifidobacterias y un incremento de clostridios y enterobacterias[3]. Los probióticos y prebióticos ofrecen una buena estrategia para reducir los cambios en la flora intestinal debidos a la edad y para mantener una microflora intestinal saludable, favoreciendo el mantenimiento de las funciones intestinales y reduciendo la susceptibilidad a infecciones en personas mayores[4]. Recientemente, Mañé y cols.[5] han demostrado la capacidad de las cepas probióticas *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/CECT7316

Correspondencia: Jordi Cuñé Castellana.
Edificio Eureka, P1M1.1.
Campus Universidad Autónoma de Barcelona.
08193 Bellaterra (Barcelona, Spain).
E-mail: cune@ab-biotics.com

Recibido: 21-II-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

de estimular el sistema inmunitario en ancianos.El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto del consumo del probiótico *L. plantarum* CECT 7315/7316 sobre el estado de salud general de las personas de edad avanzada. En concreto, en este estudio se determina el efecto sobre tránsito intestinal y sobre el estado nutricional.

Material y métodos

Se diseñó un estudio clínico doble-ciego, controlado por placebo, aleatorizado y con tres grupos en paralelo. El estudio se llevo a cabo siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki y tras haber obtenido la aprobación de los Comités de Ética del IGTP y los centros participantes. Se reclutaron 60 individuos cuya edad estaba comprendida entre 65 y 85 años. Los voluntarios se asignaron al azar a uno de los tres grupos: grupo A (que recibieron $5*10^9$ cfu/día de *L. plantarum* CECT 7315/7316), grupo B (que recibieron $5*10^8$ cfu/día de *L. plantarum* CECT 7315/7316), y grupo C o placebo (que no recibieron probiótico). Los participantes consumieron el probiótico durante 3 meses. Cuarenta y ocho voluntarios finalizaron el estudio: 19, 14 y 15 en los grupos A, B y C, respectivamente.

Para determinar el efecto del consumo del probiótico sobre el tránsito intestinal se determinó la frecuencia de defecación semanal a tiempo 0, 1, 2 y 3 meses. Dado que se ha definido estreñimiento como una frecuencia de defecación inferior a tres veces por semana[6], se clasificaron los individuos en dos grupos: I, menos de tres defecaciones semanales y II, entre tres y siete defecaciones por semana. Para este estudio se agruparon los individuos que habían recibido probiótico en un sólo grupo (grupo probiótico). La significación estadística se determinó usando el test de McNemar.

El posible efecto sobre el estado nutricional general se determinó estudiando la evolución de los niveles en sangre de indicadores del estado nutricional como son proteínas totales, albúmina y colesterol, así como los niveles de proteína C-reactiva, que es un buen marcador de inflamación y degradación tisular. Los niveles de estos marcadores en t = 0 y t = 3 meses se obtuvieron en el Laboratorio de Referencia de Cataluña (www.lrc.es), siguiendo técnicas estándar. La significación estadística se determinó mediante el test de Wilcoxon.

Resultados

El consumo del probiótico *L. plantarum* CECT 7315/7316 mejora el tránsito intestinal en ancianos. El número de individuos con estreñimiento, frecuencia de defecación inferior a 3 veces por semana, disminuyó significativamente en el grupo probiótico (p = 0,0412) mientras que incrementó ligeramente en el grupo placebo (fig. 1).

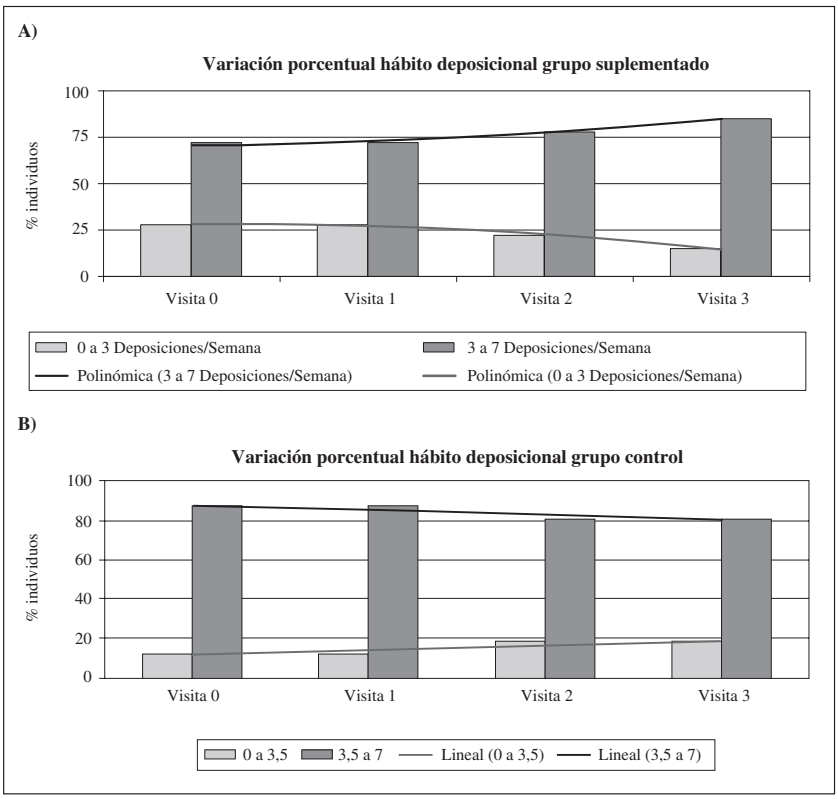


Fig. 1.—Evolución de la frecuencia de defecación semanal en el grupo probiótico (A) y en el grupo placebo (B).

Tabla I
Evolución de los niveles de los marcadores del estado nutricional

Marcador	*Probiótico dosis alta*	*Probiótico dosis baja*	*Placebo*
Proteínas totales	–	↑	–
Albúmina	–	–	↓
Colesterol	–	↓	–
Proteína C-reactiva	–	↓	–

(–) indica que no hay diferencias significativas entre los valores de t = 0 y t = 3 meses.
(↑) indica que los valores de t = 3 meses son significativamente mayores que los de t = 0.
(↓) indica que los valores de t=3 meses son significativamente menores que los de t = 0.

Este efecto empezó a manifestarse a partir del segundo mes de consumo del probiótico.

Lactobacillus plantarum CECT 7315/7316 mejora el estado nutricional general de las personas de edad avanzada. Por un lado, se determinó un aumento significativo de las proteínas totales sólo en el grupo B ($\alpha = 0{,}025$). Los niveles de albúmina se mantuvieron estables en los dos grupos probióticos mientras que disminuyeron significativamente en el grupo placebo ($\alpha = 0{,}005$). Por último, se detectó una disminución significativa de los niveles de colesterol y proteína C-reactiva en el grupo B ($\alpha = 0{,}025$ y $\alpha = 0{,}01$, respectivamente). Todos estos resultados se muestran en la tabla I.

Discusión

Los problemas asociados con la edad, como inmunodepresión, disfunción intestinal o malnutrición, pueden ser debidos a cambios en la flora intestinal. Estos cambios pueden inducir un incremento de putrefacción en el colon y una mayor susceptibilidad de sufrir enfermedades, infecciones o cáncer[4]. De hecho, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mortalidad atribuida a infecciones gastrointestinales es 400 veces mayor en ancianos que en la población adulta[4]. En este sentido, los probióticos pueden ejercer un efecto beneficioso para la salud mediante distintos mecanismos, ya sea contribuyendo al balance de la flora intestinal o potenciando el sistema inmunitario. Distintos estudios clínicos han demostrado el beneficio del consumo de probióticos sobre la salud en ancianos (resumidos en[7]). Estos efectos son dependientes de la cepa utilizada, por lo que es necesario demostrar la funcionalidad de cada cepa concreta.

En este trabajo hemos demostrado el beneficio clínicamente relevante del consumo de *L. plantarum* CECT 7315/7316 sobre la regulación del tránsito intestinal. Este efecto puede ser debido a un incremento de la motilidad intestinal, ya que determinadas cepas de *Lactobacillus* inducen la contracción de las paredes del íleo[8]; o bien al restablecimiento de una flora intestinal saludable. En este sentido, *L. plantarum* CECT 7315/7316 presenta capacidad antagonista frente a posibles enteropatógenos, como *Salmonella enterica, Bacillus subtilis, Clostridium botulinium, Yersinia enterocolitica o Escherichia coli* (observaciones no publicadas).

El consumo de *L. plantarum* CECT 7315/7316 mejora el estado nutricional de las personas de edad avanzada. Se ha descrito que, en ancianos, la mayor causa de mala absorción de nutrientes y vitaminas puede ser debida a un sobre-crecimiento de bacterias en el intestino delgado[9]. En este sentido, el efecto beneficioso de *L. plantarum* CECT 7315/7316 podría deberse a su contribución a normalizar y estabilizar la flora intestinal.

De los resultados obtenidos en este trabajo son destacables dos aspectos. Por un lado, hemos demostrado beneficios del consumo de *L. plantarum* CECT 7315/7316 sobre la regulación del tránsito intestinal y sobre el estado nutricional general en ancianos a pesar de que en este estudio han participado individuos sanos, la mayor parte de los cuales no sufrían problemas ni de estreñimiento ni de malnutrición. Así pues, es posible que, si el estudio se hubiera realizado exclusivamente con individuos con un mal funcionamiento del sistema digestivo, las diferencias encontradas entre grupo placebo y grupo tratado fueran mayores[10]. Por otro lado, es destacable también que el efecto beneficioso de *L. plantarum* CET 7315/7316 sobre el estado nutricional se da exclusivamente en el grupo suplementado con la dosis baja de probiótico. Este hecho pone de manifiesto que el efecto beneficioso de un probiótico depende tanto de la cepa utilizada como de la dosis administrada.

En conclusión, *L. plantarum* CECT 7315/7316 presenta beneficios para el estado de salud general, como son la regulación del tránsito intestinal, la mejora el estado nutricional y la estimulación del sistema inmune[5]. Por este motivo, el consumo de productos funcionales que contengan *L. plantarum* CECT 7315/7316 mejora la calidad de vida de personas de edad avanzada.

Agradecimientos

Agradecemos a CARINSA por su vocación innovadora y financiación, así como a los organismos CIDEM y Ministerio de Industria, Turismo y Comercio por la financiación recibida para llevar a cabo este estudio. Agradecemos también a todas las personas que directa o indirectamente han colaborado en este proyecto. Margarita Méndez y Montserrat Pérez reclutaron los participantes y supervisaron el seguimiento del estudio en los distintos centros, en contacto directo con los participantes. Andreu Ferran, Sergi Audivert y Miquel Àngel Bonachera participaron en el diseño del estudio

clínico. Jordi Espadaler participó en el análisis estadístico de los datos. Jordi Cuñé participó en el diseño del estudio, coordinó todo el estudio (confirmación de los criterios de inclusión, entrega de los productos, toma de muestras, seguimiento de incidencias). Montserrat Bosch redactó el manuscrito.

Referencias

1. Blaut M, Marteau P, Miller GD. Probiotics and the intestinal microflora. What impact on the immune system, infections and ageing? *Curr Nutr Food* 2006; 2: 79-95.
2. He T, Harmsen HJM, Raangs GC, Welling GW. Composition of faecal microbiota of elderly people. *Microb Ecol Health Dis* 2003; 15: 153-159.
3. Bartosch S, Woodmansey EJ, Paterson JCM, McMurdo MET, Mcfarlane GT. Microbial effects of consuming a synbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons, determined by real-time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 28-37.
4. Heburtene X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 49-54.
5. Mañé J, Pedrosa E, Lorén V, Gassull MA, Espadaler J, Cuñé J et al. A mixture of Lactobacillus plantarum CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr Hosp* (en prensa).
6. Hamilton-Miller JMT. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80: 447-461.
7. Tïihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev* 2009; doi:10.1016/j.arr.2009.10.004
8. Massi M, Ioan P, Budriesi R, Chiarini A, Vitale B, Lammers KM et al. Effects of probiotic bacteria on gastrointestinal motility in guinea-pig isolated tissue. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5987-5994.
9. Elphick HL, Elphick DA, Sanders DS. Small bowel bacterial overgrowth. An underrecognized cause of malnutrition in older adults. *Geriatrics* 2006: 61: 21-26.
10. Ouwehand AC, Tïihonen K, Saarinen M, Putaala H, Rautonen N. Influence of a combination of Lactobacillus acidophilus NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters. *Br J Nutr* 2009; 101: 367-375.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):646-649
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Caso clínico

Síndrome de Wilkie: a propósito de un caso

M.ª T. Fernández López[1], M.ª J. López Otero[2], M.ª L. Bardasco Alonso[1], P. Álvarez Vázquez[1], M.ª T. Rivero Luis[1] y G. García Barros[3]

[1]Servicio de Endocrinología y Nutrición. [2]Servicio de Farmacia Hospitalaria. [3]Servicio de Medicina Interna. Complexo Hospitalario Ourensano. Ourense. España.

Resumen

El Síndrome de Wilkie es una causa poco frecuente de obstrucción intestinal alta, resultante de la compresión del duodeno entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior (AMS). Sus causas se pueden clasificar en cinco grupos: síndromes consuntivos, trastornos de la alimentación, postoperatorio, trauma severo y deformidades, enfermedades o traumatismos de la columna vertebral. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, pérdida ponderal, saciedad precoz, distensión abdominal y dolor epigástrico. Historicamente el estudio con bario y la arteriografía eran las pruebas diagnósticas utilizadas; más recientemente el angioTAC ha demostrado mayor sensibilidad. Los criterios diagnósticos son: duodeno dilatado, compresión duodenal por la AMS y ángulo aortomesentérico menor de 20 grados. Los pacientes con un cuadro agudo suelen responder al tratamiento conservador (descompresión, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, apoyo nutricional); sin embargo aquellos con cuadros crónicos habitualmente requieren ser intervenidos. La duodenoyeyunostomía es el procedimiento de elección (tasa de éxito superior al 90%).

(*Nutr Hosp.* 2011;26:646-649)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5215

Palabras clave: *Síndrome de Wilkie. Síndrome de la Arteria Mesentérica Superior. Duodenoyeyunostomía.*

WILKIE SYNDROME: REPORT OF A CASE

Abstract

Wilkie syndrome is an unusual form of high gastrointestinal obstruction resulting from compression of the duodenum between the abdominal aorta and the superior mesenteric artery (SMA). The conditions that cause this syndrome can be classified into five categories: severe wasting diseases, severe injuries, diseases, deformity or trauma to the spine, dietary disorders and posoperative state. The symptoms include nausea, vomiting, distention postprandrial, epigastric pain and weight loss. Barium meal and arteriography were used as diagnostic tools, now CT-angiography is being used and shown higher diagnostic sensitivity. The diagnostic criteria are: dilated duodenum, compression of the duodenum by the SMA and aortomesenteric angle <20 degrees. Patients with acute syndrome often respond to conservative treatment (decompression, correction of dehydration and electrolyte imbalance and nutrition support). Most of the patients with chronic syndrome require surgical intervention. Duodenojejunostomy is the most effective surgical option, with a success rate of 90%.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:646-649)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5215

Key words: *Wilkie Syndrome. Superior Mesenteric Artery Syndrome. Duodenoyeyunostomy.*

Abreviaturas

EDA: Endoscopia digestiva alta.
IMC: Índice de masa corporal.
NE: Nutrición enteral.
SAMS: Síndrome de la Arteria Mesentérica Superior.
AMS: Arteria Mesentérica Superior.
DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition.

Correspondencia: M.ª J. López Otero.
Complexo Hospitalario de Ourense.
Ramón Puga, 52.
32005 Ourense. España.
E-mail: checheotero@gmail.com

Recibido: 11-II-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

Introducción

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de Síndrome de Wilkie, con una evolución clínica prolongada, que finalmente hubo de someterse a intervención quirúrgica. Aprovechamos para hacer una revisión de la etiología, criterios diagnósticos y manejo, tanto conservador como quirúrgico, de dicho síndrome.

Caso clínico

Mujer de 31 años que ingresa en 2008 en el Servicio de Medicina Interna de nuestro hospital por pérdida de peso no cuantificada y vómitos de duración incierta. La paciente no refería ninguna otra sintomatología por

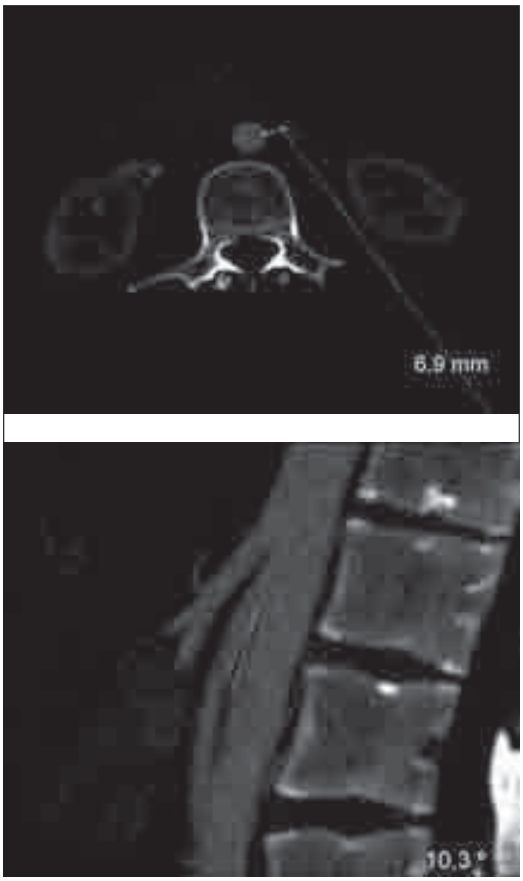


Fig. 1.—AngioTAC con medición de distancia entre AMS y Aorta y ángulo aortomesentérico.

aparatos. Durante el ingreso se realizó estudio bioquímico completo, hemograma y función tiroidea que fueron normales. Se descartó patología infecciosa, con realización de diversas serologías, determinación de parásitos en heces, etc., resultando todos los estudios negativos. También se descartó la presencia de patología digestiva, y de forma específica cuadros malabsortivos (endoscopia digestiva alta (EDA), anticuerpos antigliadina y antiendomisio, biopsia duodenal: normales). En el estudio gastroesofagoduodenal se objetiva una dilatación de la segunda porción duodenal en relación con comprensión extrínseca, sugestiva de pinza aorto-mesentérica; diagnóstico confirmado con la realización de un angioTAC de la arteria mesentérica (fig. 1). La paciente también fue valorada por Psiquiatría, descartándose la presencia de trastorno del comportamiento alimentario.

Con el diagnóstico de síndrome de Wilkie es remitida a consulta de Nutrición en Noviembre de 2009. Refería un peso habitual de 56 kg. En ese momento pesaba 43,9 kg y su índice de masa corporal (IMC) era de 16,7 kg/m^2. Inicialmente se intentó manejo nutricional con modificaciones dietéticas, medidas posturales y prescripción de suplementos, sin obtener mejoría; aunque en ningún momento de la evolución la paciente presentó estómago de retención ni alteraciones hidroelectrolíticas. En enero de 2010, con 42,6 kg, se le plantea la colocación de sonda de alimentación de forma provisional para intentar recuperación nutricional mediante la administración de nutrición enteral (NE). La tolerancia digestiva fue buena y no presentó síndrome de realimentación, aumentando su peso hasta los 50 kg (IMC: 19). En ese momento se intentó reintroducir alimentos naturales, reapareciendo los vómitos, por lo que se realiza nuevo estudio esofagogastroduodenal, con hallazgos similares al del diagnóstico. Ante esta situación, de acuerdo con la paciente, se consulta con el Servicio de Cirugía General y se plantea tratamiento quirúrgico. Se realiza una duodenoyeyunostomía. La tolerancia oral tras la cirugía fue inicialmente problemática en relación con hipotonía gástrica, siendo necesario el tratamiento con procinéticos. A los dos meses de la intervención la paciente estaba totalmente asintomática, con un peso de 50 kg, la tolerancia oral era buena y el estudio baritado mostraba un estómago con morfología y vaciamiento normales y buen paso de contraste por la duodenoyeyunostomía. A día de hoy la paciente ha vuelto a perder peso (45 kg). Niega la existencia de síntomas digestivos, y afirma verse delgada y desear recuperar el peso perdido; pero rechaza la toma de suplementos nutricionales, así como la realización de cualquier estudio médico y la reevaluación por el Servicio de Psiquiatría.

Discusión

El Síndrome de Wilkie o Síndrome de la Arteria Mesentérica Superior (SAMS) es una causa poco frecuente de obstrucción intestinal alta, resultante de la compresión de la tercera porción duodenal entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior (AMS) en su origen, en relación con la reducción del panículo graso retroperitoneal[1]. Fue descrito por Rokitanski en 1842 y Wilkie publica la primera serie, de 75 pacientes, en 1927.

Es más frecuente en mujeres y adultos jóvenes y la mayoría de los casos se presentan después de una pérdida ponderal importante; aunque Biank et al. publican en 2006 una serie de 22 niños de los cuales sólo el 50% habían perdido peso antes del diagnóstico. Las causas de SAMS se pueden clasificar en cinco grupos: síndromes consuntivos (SIDA, cáncer, grandes quemados, endocrinopatías, malabsorción intestinal), trastornos de la alimentación (anorexia nerviosa), postoperatorio (cirugía ortopédica, cirugía de columna vertebral, adheriolisis por obstrucción de intestino delgado), trauma severo (traumatismo craneoencefálico, politraumatismo) y deformidades, enfermedades o traumatismos de la columna vertebral[2]. Recientemente se han publicado casos relacionados con la pérdida rápida de peso tras cirugía bariátrica.

Tabla I
Criterios diagnósticos de anorexia nerviosa (DSM IV)

Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal, considerando la edad y la talla: • Pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% de lo esperado. • Fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el crecimiento, dando como resultado un peso inferior al 85% de lo esperado.
Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.
Alteración en la percepción del peso o la silueta corporal, exageración de la importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
En las mujeres pospuberales amenorrea (ausencia de al menos tres ciclos consecutivos).
Existen dos subtipos de anorexia nerviosa: • Tipo restrictivo: el individuo no recurre regularmente a atracones y/o purgas • Tipo purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa el individuo recurre regularmente a atracones y/o purgas (vómito, uso de laxantes, uso de diuréticos, enemas).

En nuestra paciente no pudo llegarse a un diagnóstico etiológico inicialmente. En este momento, la pérdida de peso sin síntomas digestivos ni de otro tipo asociados, así como la negativa a la toma de suplementos nutricionales y a la realización de cualquier reevaluación médica y/o psiquiátrica hacen pensar en la existencia de un trastorno del comportamiento alimentario; aunque atendiendo a la anamnesis no cumple los criterios diagnósticos de anorexia nerviosa según el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV) (tabla I). La combinación de SAMS y anorexia nerviosa es altamente problemática. El SAMS puede precipitar y/o agravar la anorexia nerviosa, y ésta impide la recuperación nutricional necesaria para que se resuelva el SAMS[3].

Los síntomas del SAMS son inespecíficos, pudiendo presentarse como intolerancia a la alimentación con náuseas y vómitos, pérdida de peso, saciedad precoz, distensión abdominal y dolor epigástrico. El dolor alivia en decúbito prono, decúbito lateral izquierdo o en posición genupectoral, maniobras que relajan la presión de la arteria mesentérica sobre el duodeno[4]. Los pacientes pueden quejarse de reflujo, con demostración en el estudio endoscópico de esofagitis y/o gastritis asociada a estasis. También existe una mayor prevalencia de úlceras duodenales que en la población general (hasta 45%). Los cuadros fatales son secundarios a alteraciones hidroelectrolíticas graves, perforación gástrica, bezoar obstructivo o neumatosis gástrica y/o portal. Una vez establecido el cuadro clínico, independientemente de la etiología, se autoperpetua.

Los criterios diagnósticos de SAMS son duodeno dilatado, compresión del duodeno por la AMS y ángulo aortomesentérico menor de 20 grados[5]. Los estudios radiológicos son esenciales. Historicamente el estudio con bario, que permite observar la dilatación de la primera y segunda porción duodenales y la compresión de la tercera, y la arteriografía eran las pruebas diagnósticas utilizadas; pero más recientemente el angioTAC ha demostrado una mayor sensibilidad diagnóstica. En los estudios angiográficos convencionales los pacientes con SAMS presentan un ángulo aortomesentérico de 7º a 22º (normal: 25º a 50º) y la distancia entre la aorta y la AMS es de 2 a 8 mm (normal: 10 a 28 mm)[6]. La severidad de los síntomas se correlaciona con la distancia aorta-AMS. La EDA ayuda a descartar lesiones intrínsecas del tubo digestivo que pudieran ocasionar la obstrucción y permite la toma de biopsias.

El tratamiento del SAMS es generalmente conservador. Los objetivos más importantes en el tratamiento inicial del paciente agudamente sintomático son: 1. Corrección de la alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas. 2. Descompresión/desobstrucción del tracto gastrointestinal incluyendo maniobras posturales (decúbito lateral izquierdo, posición genupectoral), y si es necesario colocación de una sonda nasogástrica. 3. Recuperación del estado nutricional. Una vez estabilizado el paciente la ingesta frecuente de pequeños volúmenes de alimentos nutricionalmente densos, junto con maniobras posturales y el uso de procinéticos puede ser eficaz. De no ser así habría que recurrir a la NE, y en caso de que ésta no fuese tolerada a la nutrición parenteral[1].

Los pacientes con SAMS agudo casi siempre responden al tratamiento conservador; sin embargo aquellos con cuadros crónicos suelen requerir intervención quirúrgica tras un período de realimentación. La cirugía está indicada en pacientes con: 1. Fracaso del tratamiento conservador. 2. Enfermedad de larga evolución con pérdida ponderal progresiva y dilatación duodenal con estasis. 3. Enfermedad ulcerosa péptica complicada secundaria a estasis biliar y reflujo[7].

Las intervenciones quirúrgicas propuestas para el tratamiento del SAMS incluyen el procedimiento de Strong, la gastroyeyunostomía y la duodenoyeyunostomía[4]. El procedimiento de Strong mantiene la integridad del tracto gastrointestinal, pero tiene una tasa de fracaso del 25%. La gastroyeyunostomía permite la descompresión gástrica, pero no alivia la compresión duodenal, por lo que pueden persistir los síntomas digestivos, y llevar a la aparición de un síndrome de asa ciega o de úlceras pépticas recurrentes. La duodenoye-

yunostomía es el procedimiento de elección, con una tasa de éxito superior al 90%.

La gastroparesia después de la corrección quirúrgica es un problema frecuente, en relación con la atonía gástrica y duodenal. Existe poca información sobre su manejo en la literatura, aunque puede intentarse el tratamiento con procinéticos[8]. En el caso de nuestra paciente hubo una buena respuesta clínica al tratamiento con estos fármacos, y a los dos meses de la cirugía se demostró, mediante estudio baritado, morfología y vaciamiento gástricos normales.

Como conclusión podemos decir que el Síndrome de Wilkie es una causa poco frecuente de obstrucción intestinal alta en adultos, de etiología muy variada y con presentación clínica inespecífica. Su manejo, tras la estabilización del paciente, puede ser conservador, eficaz en la mayoría de los casos agudos; o quirúrgico, necesario habitualmente en pacientes con duración prolongada del cuadro y pérdida ponderal progresiva. No debemos olvidar la posibilidad de que coexista un trastorno del comportamiento alimentario, situación que complica mucho el adecuado manejo de los pacientes.

Referencias

1. Biank V, Werlin S. Superior Mesenteric Artery Syndrome in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 522-525.
2. Hines RH, Gore RM, Ballantyne GH. Superior mesenteric artery syndrome. Diagnotic criteria and therapeutic approaches. *Am J Surg* 1984; 148: 630-632.
3. Verhoef PA, ampal A. Unique challenges for appropriate management of a 16-year-old girl with superior mesenterio artery syndrome as a result of anorexia nervosa: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009; 3: 127-131.
4. Merret MD, Wilson RB, Cosman P, Biankin AV. Superior Mesenteric Artery Syndrome: Diagnosis an Treatment Strategies. *J Gastrointes Surg* 2009; 13: 287-292.
5. Richardson WS, Surowiec WJ. Laparoscopic repair of superior mesentericartery syndrome. *Am J Surg* 2001; 181: 377-378.
6. Mansberger AR Jr, Hearn JB, Byers RM, Feisig N, Buxton RW. Vascular compresion of the duodenum. Emphasis on accurate diagnosis. *Am J Surg* 1968; 115: 89-96.
7. Makam R, Chamany T, Ppotluri VS, Varadaraju PJ, Murthy R. Laparoscopic management of superior mesenteric artery syndrome: a case report and review of literature. *J Minim Acces Surg* 2008; 4 (3): 80-82.
8. Aslam MI, Finch JG. Prolonged gastroparesis after corrective surgery for Wilkie's syndrome. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2: 109-113.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):650-654
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Cartas científicas

Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women

F. Ennes Dourado Ferro[1], V. B. de Sousa Lima[1], N. R. Mello Soares[1], S. M.ª Franciscato Cozzolino[2] and D. do Nascimento Marreiro[1]

[1]Departamento de Nutrición. Universidad Federal del Piauí. Teresina. Piauí. Brasil. [2]Departamento de Ciência, Alimentación y Nutrición Experimental. Escuela de Farmacia. Universidad de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Abstract

Introduction: **Obesity is a chronic disease that induces risk factors for metabolic syndrome and, is associated with disturbances in the metabolism of the zinc. Therefore, the aim of this study was to investigate the existence of relationship between the biomarkers of metabolic syndrome and the zinc nutricional status in obese women.**

Method: **Seventy-three premenopausal women, aged between 20 and 50 years, were divided into two groups: case group, composed of obese (n = 37) and control group, composed of no obese (n = 36). The assessment of the body mass index and waist circumference were carried out using anthropometric measurements. The plasmatic and erythrocytary zinc were analyzed by method atomic absorption spectrophotometry (λ = 213.9 nm).**

Results: **In the study, body mass index and waist circumference were higher in obese women than control group ($p < 0.05$). The mean plasmatic zinc was 72.2 ± 9.0 µg/dl in obese women and 73.4 ± 8.5 µg/dl in control group ($p > 0.05$). The mean erythrocytary zinc was 36.4 ± 15.0 µg/gHb and 45.4 ± 14.3 µg/gHb in the obese and controls, respectively ($p < 0.05$). Regression analysis showed that the body mass index (t =-2.85) and waist circumference (t = -2.37) have a negative relationship only with the erythrocytary zinc ($R^2 = 0.32$, $p < 0.05$).**

Conclusions: **The study shows that there are alterations in biochemical parameters of zinc in obese women, with low zinc concentrations in erythrocytes. Regression analysis demonstrates that the erythrocytary zinc is influenced by biomarkers of the metabolic syndrome, presenting an inverse relationship with the waist circumference and body mass index.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:650-654)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5221

Key words: *Obesity. Plasmatic zinc. Erythrocytary zinc. Metabolic syndrome.*

Correspondence: Dilina do Nascimento Marreiro.
Rua Hugo Napoleão, 665, Apt. 2001, Bairro Jóquei.
64048-320 Teresina. Piauí. Brazil.
E-mail: dilina.marreiro@gmail.com

Recibido: 30-XI-2010.
1.ª Revisión: 16-II-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

BIOMARCADORES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL DEL ZINC EN MUJERES OBESAS

Resumen

Introducción: **La obesidad es una enfermedad crónica que induce factores de riesgo del síndrome metabólico y se asocia con trastornos en el metabolismo del zinc. Por lo tanto, este estudio investigó la relación entre biomarcadores del síndrome metabólico y el estado nutricional del zinc en mujeres obesas.**

Métodos: **Se incluyeron 73 mujeres premenopáusicas, de 20 a 50 años de edad, que fueron divididos en dos grupos: grupo casos (obesos, n = 37) y grupo control (no obesos, n = 36). Evaluación del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura se realizó con variables antropométricas. El análisis del zinc plasmático y eritrocitario se realizó de acuerdo con el método de espectrofotometría de absorción atómica en llama (λ = 213,9 nm).**

Resultados: **El zinc plasmático medio fue de 72,2 ± 9,0 µg/dL en las mujeres obesas y 73,4 ± 8,5 µg/dL en el grupo control ($p > 0,05$). Los valores medios de zinc eritrocitario fueron de 36,4 ± 15,0 µg/gHb en mujeres obesas y 45,4 ± 14,3 µg/gHb en controles ($p < 0,05$). En la regresión multivariable, el índice de masa corporal (t = -2,85) y la circunferencia de la cintura (t = -2,37) tiene una relación negativa con el zinc eritrocitario ($R^2 = 0,32$, $p < 0,05$).**

Conclusiones: **El estudio muestra que hay cambios en los parámetros del zinc en las mujeres obesas, con bajas concentraciones de zinc en los eritrocitos. Además, el análisis de regresión muestra que el zinc eritrocitario fue influenciado por los biomarcadores del síndrome metabólico, presentando una relación inversa con el índice de masa corporal y circunferencia de la cintura.**

(*Nutr Hosp.* 2011;26:650-654)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5221

Palabras clave: *Obesidad. Zinc plasmático. Zinc eritrocitario. Síndrome metabólico.*

Abbreviations

IL-6: Interleukin-6.
IL-8: Interleukin-8.
TNF-α: Tumor Necrosis Factor.
BMI: Body Mass Index.
WHO: World Health Organization.
EAR: Estimated Average Requirement.
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

Introduction

Obesity is a chronic disease considered as the most important risk factor of metabolic syndrome, because induces insulin resistance, dyslipidemia and hypertension.[1,2] This metabolic disorder is also associated with disturbances in the metabolism of trace minerals such as zinc.[3]

The literature has shown the production of certain hormones and signaling molecules in adipose tissue, which characterizes it as an endocrine organ. Most studies have identified an increased secretion of leptin, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor α (TNF-α) in this tissue. These adipocytokines have an inflammatory function, and commonly are elevated in obese patients. The low-intensity chronic inflammation present in obesity is related to insulin resistance and other factors that influence the manifestation of metabolic syndrome.[2,4]

In recent years, there has been a growing interest in hormonal, biochemical and nutritional disorders of obese patients. Some studies have shown that obese individuals have low concentrations of zinc in plasma, erythrocytes and serum, associated with alterations in the metabolism of the adipose tissue of these patients.[5-7] This mineral participates of the metabolism of hormones involved in the physiopathology of the obesity, such as insulin, and the thyroid hormones.[8,9]

Zinc is an essential micronutrient that plays an important metabolic function related to the metabolism of proteins, carbohydrates, lipids and nucleic acids.[10] Studies demonstrated that the zinc deficiency may be associated with insulin resistance, hyperglycemia, and impaired glucose tolerance. The influence of zinc on glucose metabolism may be related to its insulin-like properties.[11,12] Thus, zinc may play an important role in obese patients that have metabolic syndrome.

Bearing in mind how important obesity is as a chronic illness, the secretion of diverse adipocytokines in the adipose tissue, and the interaction of these metabolytes in the metabolism of zinc, the determination of biomarkers of the metabolic syndrome in obese patients can help to clarify their influence on the metabolism of the zinc in obesity. Therefore, the aim of this study was to investigate the existence of relationship between the biomarkers of metabolic syndrome and the zinc nutricional status in obese women.

Method

A transectional, case-control study involved 73 premenopausal women of 20 to 50 years of age. The participants of study were divided into two groups: a control group composed of no obese women (n = 36) and the case group of obese women (n = 37), who randomly sought treatment at an endocrinology clinic.

The obese women who turned up at the clinic were selected for the study if they met the following criteria: their body mass index (BMI) was higher than 30 kg/m², they were not taking any vitamin-mineral supplementation and/or other medicines, and they did not have any illnesses that could interfere with zinc-related nutritional status, such as kidney disease, diabetes, insulin resistance, cancer and acute infections, and nonsmokers. The control group was selected according to the same criteria of the obese women, but had a body mass index 18.5-24.9 kg/m^2. The project was approved by the Ethics Committee at the Federal University of Piauí, and the individuals gave written consent.

Assessment of Nutritional Status

Body mass index was calculated using measures of weight in kilograms and height in meters. The classification of obesity according to BMI was carried out in line with the criteria of the World Health Organization (WHO).[13]

Evaluation of Zinc Intake

The intake of zinc was obtained by recording alimentation over a 3-day period, and the nutritional analysis was made using NutWin software version 1.5.[14] The Estimated Average Requirement (EAR) reference values of zinc used were 6.8 mg/day, for females.[15]

Collection of Biological Material

Blood samples (20ml) were taken in the morning, from 7:30 to 9:00 o'clock, after fasting for at least 12 hours. The blood was placed in different tubes: (1) glass tube containing 30% sodium citrate as anticoagulant (10 ml of blood) for zinc analysis; (2) tube without anticoagulant for determination of lipid profile (5 ml of blood); (3) tube with EDTA for fasting glucose analysis (5 ml of blood). All laboratory material used for analysis of zinc was mineral free.

Biochemical Parameters for Measuring Plasma and Erythrocyte Zinc Levels

The plasma was separated from the total blood by centrifugation at 3,000 x *g* for 15 minutes at 4°C

(SIGMA 2K15 centrifuge). Three aliquots of each plasma sample were diluted at a ratio of 1:4 with Milli-Q® water and aspirated directly into the flame of the atomic absorption spectrophotometry.[16] Tryptizol® (Merck), prepared by dilution with Milli-Q® water with 3% glycerol at 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, and 1.0 µg/ml dilutions was used as a standard.

For the separation of the erythrocytes, the erythrocyte mass obtained from total blood was washed three times with 5 ml of 0.9% saline solution, homogenized by inversion and centrifuged at 10,000 x *g* for 10 minutes (Sorvall® RC-SB) at 4°C, and the supernatant was discarded. After the last centrifugation, the saline solution was aspirated and the erythrocyte mass was carefully extracted using a micropipette, placed in demineralized eppendorf tubes, and stored at -20°C, for zinc and hemoglobin analysis.[17] To express the results in terms of mass zinc/mass of hemoglobin (µg/gHb), a 20 µl aliquot of lysed erythrocyte was diluted in 5ml of Drabkin solution and measured according to the cyanmethaemoglobin method.[18]

The erythrocytes analysis was carried out using atomic absorption spectrophotometry.[16] Three aliquots of erythrocyte mass were diluted 40-fold in Milli-Q® water. Tritizol was used as a reference, prepared by dilution in Milli-Q® water at concentrations of 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, and 1.0 µg/ml.

Assessment of biomarkers of the Metabolic Syndrome

In the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), the metabolic syndrome is represented by a combination of at least three components.[19]

The biochemical markers of the metabolic syndrome such the concentrations of triglycerides, HDL-cholesterol and fasting glucose were analyzed according to the enzymatic and colorimetric method. Blood pressure was measured with a digital Pulse Meter (G-Tech brand, model BP3AF1-3) after the patient had remained at rest for ten minutes.

Statistical Analysis

The data were processed and analyzed using the S-PLUS software for Windows, version 3.2, and Minitab Release, version 11.0 for Windows 9.0. Student's t test was applied to compare the variables studied, at a significance level of $p < 0.05$.

The relationship between the biomarkers of metabolic syndrome and the zinc nutricional status were evaluated by multivariate regression. The independent variables were: plasma glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, body mass index, waist circumference and blood pressure. The dependents variables were the plasmatic and erythrocytary zinc at a significant level of $p \leq 0.05$.

Table I
Mean values and standard deviations of the weight, height, body mass index and waist circumference in obese women and control group

Parameters	*Obese women Mean ± SD*	*Control Mean ± SD*
Weight (kg)	82.6* ± 11.4	54.4* ± 5.4
Height (cm)	154.3 ± 0.0	157.6 ± 0.05
BMI (kg/m^2)	34.5* ± 3.4	21.7* ± 1.9
WC (cm)	102.4* ± 8.5	75.4* ± 6.3

BMI: Body Mass Index; WC: Waist Circumference.
*Values significantly different between the obese women and the control group, Student t test ($p < 0.05$).

Table II
Mean values and standard deviations of plasmatic and erythrocytary zinc in obese women and control group

Parameters	*Obese women Mean ± SD*	*Control Mean ± SD*
Zinc plasmatic (µg/dl)	72.2 ± 9.0	73.4 ± 8.5
Zinc erythrocytary (µg/gHb)	36.4* ± 15.0	45.4* ± 14.3

Zinc plasmatic (Reference interval: 70-110 µg/dl[30].
Zinc erythrocytary (Reference interval: 40-44 µg/gHb[31].
*Values significantly different between the obese women and the control group, Student t test ($p < 0.05$).

Results

In this study, average age of obese women and control group was 33.7 ± 7.9 and 31.2 ± 7.8 years, respectively ($p > 0.05$). The mean of zinc intake was 10.8 ± 4.7 mg/day for obese women and 7.6 ± 2.9 mg/day for the control group ($p < 0.05$).

In this study, were evaluated 37 obese, being that 17 patients met at least three criteria that characterize the metabolic syndrome according to NCEP-ATP III and was not verified the presence of these criteria in the control group. In the results of the biochemical parameters of metabolic syndrome were observed that both groups did not present mean values these parameters superiors at reference of the NCEP-ATP III.

Anthropometric parameters results used to measure nutritional status are shown in table I. The weight, body mass index and waist circumference were significantly higher in obese women than in control group ($p < 0.05$). In table II shows the mean concentration of zinc in plasma, and in erythrocytes of the obese women and control group.

The results of the multivariate regression analysis carried out to investigate the influence of the biomarkers of metabolic syndrome on the zinc nutricional status are shown in table III. Regression analysis revealed the existence of a relationship only between components of metabolic syndrome (body mass index and waist circumference) and, zinc in erythrocytes. In mul-

Table III
Analysis of the multivariate regression between the parameters of the metabolic syndrome and the concentration of zinc in erythrocytes in obese women

Parameters	*Zn erythrocytes*		
	Beta	*t*	*sig.*
Glucose	-0.31	-1.44	0.16
Total cholesterol	0.03	0.17	0.87
Triglycerides	0.21	1.20	0.24
HDL-cholesterol	-0.19	-0.08	0.29
BMI	-0.57	-2.37	0.02*
WC	-0.67	-2.85	0.01*
Systolic BP	0.37	1.01	0.32
Diastolic BP	-0.56	-1.69	0.10
r^2		0.32	
F		1.70	
P		0.14	

BMI: Body Mass Index; WC: Waist Circumference; Systolic BP: Systolic Arterial Pressure; Diastolic BP: Diastolic Arterial Pressure. *Values statistically significant ($p \leq 0.05$).

tivariate regression, the waist circumference ($t = -2.85$) and body mass index ($t = -2.37$) had an inverse relationship with the zinc in erythrocytes ($R^2 = 0.32$, $p < 0.05$).

Discussion

This study investigated the relationship between the biomarkers of metabolic syndrome and the biochemical parameters of zinc in obese women. The mean concentrations of zinc in the plasma showed no statistically significant difference between groups ($p > 0.05$). Despite no significant difference in plasmatic zinc concentrations, the obese group's diet contained a higher quantity of this mineral ($p < 0.05$). Thus, the higher zinc intake found in the diets of obese women does not seem to have influenced the plasma levels of the mineral.

It should be mentioned that the plasma is a parameter of evaluation of this trace element that has fast dynamics, and that keeps it under a homeostatic control, and may suffer several pathophysiological influences in response to various conditions such as stress, infection, catabolism, hormones and food intake.[20,21]

Another important aspect is that in the circulation, around 80% of zinc is in the erythrocytes and only 16% is in the plasma. Thus, since the half life of erythrocytes is 120 days, the erythrocyte becomes a parameter of nutritional status of this micronutrient for a longer period, and is therefore a more sensitive parameter.[22,23]

In order to better understand the metabolic behavior of zinc in obesity, some studies have used more sensitive markers, such as erythrocytes, for assessing the nutritional status of this mineral. Thus, unlike results obtained in plasma, the mean values of zinc concentration in the erythrocytes of obese women in this study were significantly lower than in the control group ($p < 0.05$). These results are consistent with those already found by Marreiro; Fisberg; Cozzolino[5], in a study of obese children and adolescents and by Ozata et al.[24] in obese adult men.

One important factor is the body composition of the assessed patients. The waist circumference and body mass index were higher in obese women than in the control group ($p < 0.05$). The obesity is characterized by accumulation of fat mass and is associated with increase of the release of several inflammatory mediators. This dysregulation in the production of pro-inflammatory adipocytokines in obese individuals leads to a state of chronic low-grade inflammation and may promote obesity-linked metabolic disorders such as syndrome metabolic[25,26].

The results of multivariate regression revealed that only the erythrocytary zinc was influenced by biomarkers of the metabolic syndrome. This analysis demonstrated that the waist circumference and body mass index had negative correlation with the concentration of zinc in erythrocytes. This data is associated with the fact of the accumulation of adipose tissue increase the production of cortisol and adipocytokines, which produces a chronic inflammatory process. The inflammation induces the expression of metallothionein and zinc transporter Zip14 in hepatocytes, these proteins promotes the zinc accumulation in the liver and in adipocites, which may have contributed to low of erythrocytary zinc concentration[27-29].

Conclusions

The study shows that there are alterations in biochemical parameters of zinc in obese women, with low zinc concentrations in erythrocytes. The results of regression analysis revealed that only the concentration of zinc in erythrocytes has influenced by components anthropometrics of the metabolic syndrome and, the body mass index and waist circumference have a negative relation with this mineral. Moreover, there is no relationship between the zinc nutricional status and the biochemical markers of the metabolic syndrome.

Acknowledgements

Prof Dr. José Machado Moita Neto Department of Chemistry, Federal University of Piauí, Teresina, *Piauí, Brazil* for assisting in statistical analyses.

References

1. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-49.

2. Solá E, Jover A, López-Ruiz A, Jarabo M, Vayá A, Morillas C et al. Parameters of Inflammation in Morbid Obesity: Lack of Effect of Moderate Weight Loss. *Obes Surg* 2009; 19: 571-76.
3. Tallman DL, Taylor CG. Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin, and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 17-23.
4. Chudek J, Wiecek, A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 81S-88S.
5. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SMF. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinulinemia in obese children and adolescents. *Biol Trace Element Res* 2004; 99: 137-50.
6. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerario AC, Halpern A, Cozzolino SM. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res* 2006; 112: 109-18.
7. Konukoglu D, Turhan MS, Ercan M, Serin O. Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 757-60.
8. Meunier N, O'connor JM, Maiani G, Cashman KD, Secker DL, Ferry M et al. Importance of zinc in the elderly: the zenith study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1S-4S.
9. Gomez-García A, Hernandez-Salazar E, González-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Efecto de la administracion oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos en hombres con obesidad. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 279-84.
10. Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. Zinc and the diabetic heart. *Biometals* 2005; 18: 325-32.
11. Tallman DL, Taylor CG. Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin, and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* 2003; 14:17-23.
12. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SM. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res* 2002; 86: 107-22.
13. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Technical report series* 2000, n. 894.
14. Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. Departamento de Informática em Saúde SPDM 2002; UNIFESP/EPM1 CD-ROM.
15. Institute of medicine/Food and Nutritional Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, cooper, iodine, iron, manganese, molybdenun, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy, Washington, DC; 2001, 650 p.
16. Rodríguez MP, Nazarino A, Demczylo V, Cid A. A simpler method for the determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophometry. *At Spectrosc* 1989; 10: 68-70.
17. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 1982; 28: 475-80.
18. Van Assendelft, O.W. The measurement of hemoglobin. In: Izak, G.; Lewis, S.M., eds. Modern concepts in hematology. Academic press, New York 1972; pp. 14-25.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-96.
20. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull* 2007; 28: 403S-29S.
21. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 5: 1360S-6S.
22. Davis CD, Milne DB, Nielsen FH. Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 781-8.
23. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79-118.
24. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002; 35: 627-31.
25. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as ediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313-25.
26. Torres-Leal FL, Fonseca-Alaniz MH, Rogero MM, Tirapegui J. The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell Biochem Funct* 2010; 28: 623-31.
27. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip-14 in liver and contributes to the hypozincemia in the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 6843-48.
28. Kim JR, Ryu HH, Chung HJ, Lee JH, Kim SW, Kwun WH et al. Association of anti-obesity activity of N-acetylcysteine with metallothionein-II down-regulation. *Exp Mol Med* 2006; 38: 162-72.
29. Schroeder JJ, Cousins RJ. Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 3137-41.
30. Gibson RS. Assessment of trace element status. In: Gibson, RS. Principles of Nutritional. New York: Oxford University Press USA; 1990, pp. 511-76.
31. Guthierie HA.; Picciano MF. Micronutrient Minerals. In: Guthierie HA. Human nutrition. New York; 1994, pp. 351-357.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2011;26(3):655-658
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Cartas científicas

Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada

M.ª J. Aguilar Cordero[1], E. González Jiménez[3], J. S. Perona[2], J. Álvarez Ferre[3], C. A. Padilla López[3], F. Rivas García[4], P. Katarzyna[3] y E. Ocete Hita[5]

[1]Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico "San Cecilio". Granada. España. [2]Instituto de la grasa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Sevilla. España. [3]Grupo de Investigación CTS – 367. (P. A. I). Junta de Andalucía. España. [4]Ayuntamiento de Guadíx. Granada. España. [5]Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. España.

Resumen

La ceruloplasmina también conocida como ferroxidasa, pertenece a la familia de las proteínas sensibles a la inflamación, siendo su función principal la de transportar el cobre en la sangre. Si bien, además de esta función transportadora, en la actualidad, son numerosos los estudios que han intentado hacer uso de la determinación de sus concentraciones séricas, como un indicador predictivo del riesgo de padecer trastornos cardiovasculares en pacientes que presentan sobrepeso u obesidad. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la existencia de una correlación significativa entre los niveles séricos de ceruloplasmina y el estado nutricional de los sujetos, lo que significa que para la población de escolares valorada, las concentraciones séricas de esta proteína suponen un importante factor para predecir el riesgo de padecer trastornos cardiovasculares.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:655-658)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5220

Palabras clave: *Ceruloplasmina. Riesgo cardiovascular. Sobrepeso. Antropometría.*

CERULOPLASMIN AND ITS CLINICAL RELEVANCE AS AN INDACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN A SCHOOL POPULATION OF GRANADA

Abstract

Also known as ferroxidase ceruloplasmin, belongs to the family of inflammation-sensitive proteins, and its main function to transport copper in the blood. Although, in addition to this transport function, at present, there are numerous studies that have attempted to use the determination of serum concentrations as a predictive indicator of cardiovascular risk in patients who are overweight or obese. The results of this study confirm the existence of a significant correlation between serum ceruloplasmin and nutritional status of the subjects, which means that for the population of students assessed, serum levels of this protein are an important predictor the risk of cardiovascular disease.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:655-658)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.5220

Key words: *Ceruloplasmin. Cardiovascular risk. Overweight. Anthropometry.*

Introducción

El incremento de peso corporal, es uno de los desafíos para la salud pública del siglo XXI, especialmente en los países desarrollados. La obesidad se ha triplicado en las últimas dos décadas. Este incremento ha llevado a la OMS a calificar el fenómeno de la obesidad como una epidemia global[1]. En este trabajo hemos relacionado el índice de masa corporal en niños y adolescentes y los niveles de ceruloplasmina. La ceruloplamina (Cp) o ferroxidasa constituye la principal proteína plasmática transportadora de cobre en la sangre perteneciendo a la familia de las multicuprooxidasas.

Sintetizada en el hígado como una cadena polipeptídica simple, la ceruloplasmina se secreta como una α-2-glicoproteína a nivel plasmático. Si bien, puede ser igualmente sintetizada por células integrantes de otros tejidos como los monocitos, astrocitos y células Sertoli[2]. Desde un punto de vista funcional, interviene transportando el 90% del cobre existente en el plasma sanguíneo ya que el otro 10% lo transportará la albúmina.

La ceruloplasmina posee una actividad oxidasa inespecífica, participando en reacciones de oxidación de múltiples sustratos orgánicos e inorgánicos, como el ión Fe^{2+}, benzidina, p-fenilendiamina, N y N-dimetilfenilendiamina entre otros. No obstante, únicamente el ión Fe^{2+} se considera un sustrato biológico para esta enzima[3].

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

Recibido: 15-II-2011.
Aceptado: 4-III-2011.

Por otra parte se ha descrito una acción moduladora en procesos como la coagulación, la angiogénesis, así como una capacidad inactivadora de aminas biogénicas y de defensa frente al estrés oxidativo[4,5,6]. Asimismo, forma parte de la familia de proteínas sensibles a la inflamación que incluye la α-1-antitripsina, haptoglobina, orosomucoide y fibrinógeno[7] cuyos niveles se han visto asociados a factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, aumento del peso corporal, diabetes e hipertensión arterial[8].

Ahora bien, respecto de la obesidad, estudios previos han descrito una asociación entre los niveles plasmáticos de ceruloplasmina y el grado de obesidad existente en esos pacientes[9]. Teniendo en cuenta esto, cabría plantear la supuesta posibilidad y utilidad de esta proteína como instrumento para identificar aquellos pacientes que aún siendo de corta edad poseen un riesgo elevado de padecer eventos cardiovasculares[10,11].

En la actualidad se desconoce el mecanismo fisiopatológico a través del cual se alteran sus niveles plasmáticos en jóvenes con sobrepeso u obesidad[12,13]. Sin embargo, la alteración de sus niveles plasmáticos en estos pacientes con sobrepeso u obesidad constituirá un factor indicativo del potencial efecto que el exceso de peso puede representar para el incremento de los niveles de esta proteína y con ello del riesgo de padecer accidentes cardiovasculares a edades cada vez más tempranas[14]. El propósito de este trabajo ha sido verificar una posible correlación entre los niveles de ceruloplasmina circulantes y el estado nutricional de los sujetos, así como comprobar su asociación con los parámetros antropométricos evaluados.

Objetivos

Los objetivos propuestos a alcanzar en este estudio fueron los siguientes:

- Verificar una posible asociación entre los niveles séricos de ceruloplasmina y las puntuaciones en el índice de masa corporal de los sujetos.
- Comprobar la existencia de una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de ceruloplasmina y las puntuaciones de ciertos parámetros antropométricos evaluados.

Muestra

La muestra estuvo constituida por 26 adolescentes todos ellos de entre 12 y 16 años de edad, pertenecientes a un centro educativo de Granada (España). Como criterios de inclusión, se consideraron candidatos potenciales a participar en el estudio todos aquellos alumnos carentes de patología endocrinometabólica y autorizados a participar por sus padres o tutores.

Metodología

Con anterioridad al estudio de los niveles en sangre de ceruloplasmina, se realizó una valoración del estado nutricional de todos los sujetos participantes mediante antropometría. Las variables analizadas fueron el peso, la talla y con ello el índice de masa corporal. Para categorizar a los sujetos en base a su estado nutricional se tomaron como referencia los estándares de Cole y cols. (2000). Además, fueron valorados dos pliegues cutáneos (pliegue tricipital, subescapular) así como los perímetros de la cintura y de la cadera. De este modo se procedió a la clasificación de los sujetos en dos grupos de 13 participantes cada uno. Un primer grupo constituido por 13 adolescentes cuyos valores de índice de masa corporal eran adecuados a su edad y sexo y un segundo grupo de otros 13 adolescentes los cuales mostraban valores de índice de masa corporal elevados para su edad y sexo. Una vez establecidos los dos grupos, se procedió a la valoración de los niveles séricos de ceruloplasmina. Para su valoración, fue necesario realizar una extracción de 5 ml de sangre venosa a todos y cada uno de los alumnos participantes. A continuación, se procedía al centrifugado de la muestra a 3.000 rpm durante 30 minutos para obtener el suero el cual era inmediatamente congelado a -20º centígrados. Con está muestra se realizó la analítica de ceruloplasmina en ambos grupos.

Resultados

Los resultados obtenidos en este estudio muestran una asociación significativa entre el estado nutricional de los sujetos y los niveles circulantes de ceruloplasmina. Los valores del coeficiente de correlación de Pearson entre las puntuaciones del índice de masa corporal (IMC) y de Ceruloplasmina, en todos los casos resultaron ser estadísticamente significativos ($p < 0{,}001$). En base a ello, podemos afirmar que existe una asociación positiva entre el estado nutricional de los sujetos medido mediante las puntuaciones del IMC y los valores de ceruloplasmina hallados en cada uno de los sujetos. Estos resultados se muestran representados en la figura 1.

Respecto de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina y las variables antropométricas evaluadas, el aná-

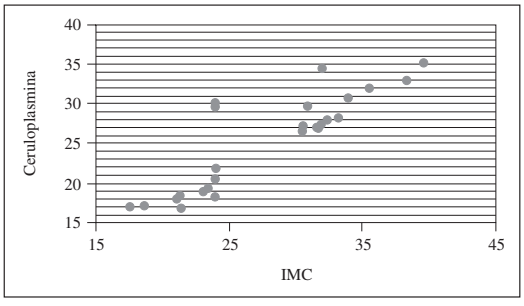


Fig. 1.—IMC y su correlación con los valores séricos de ceruloplasmina.

Tabla I
Correlaciones y nivel de significación de los niveles séricos de ceruloplasmina con las variables antropométricas evaluadas

Variables antropométricas	*Coeficientes*	*Ceruloplasmina*
Peso	R	0,898**
	p	0,000
Talla	R	0,195
	p	0,340
Perímetro de la cintura	R	0,721**
	p	0,000
Perímetro de la cadera	R	0,670**
	p	0,000
Pliegue tricipital	R	0,612**
	p	0,001
Pliegue subescapular	R	0,761**
	p	0,000

*Significativa con $p < 0,05$; **Significativa con $p < 0,01$.

lisis de la correlación de Pearson, ha arrojado resultados estadísticamente significativos en todos los casos, excepto para la variable estatura. Además el sentido positivo de la asociación muestra que conforme aumentan los valores de Ceruloplasmina también lo hacen los valores antropométricos. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla I y en la figura 2 con los diagramas de dispersión.

Discusión/conclusión

Los resultados de este estudio, muestran una estrecha asociación entre los valores séricos de ceruloplasmina y los del índice de masa corporal de los sujetos, es decir, las concentraciones séricas circulantes de esta biomolécula se incrementan en modo paralelo a dicho índice.

En este sentido de acuerdo con Engström y colaboradores (2004) y Wärnberg y cols. (2006), para la población de adolescentes estudiada, la valoración de las concentraciones de ceruloplasmina supone un importante indicador para estimar el riesgo cardiovascular que éstos poseen.

Ahora bien, la existencia de resultados contradictorios procedentes de estudios previos como el desarrollado por Zulet y colaboradores (2007), determina la necesidad de continuar profundizando sobre la naturaleza, función e implicaciones orgánicas de esta biomolécula. Si bien, consideramos que estos resultados contribuirán de forma positiva al mejor conocimiento de las implicaciones y capacidad predictiva de riesgo cardiovascular de la ceruloplasmina.

Referencias

1. Aguilar Cordero MªJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Padilla López CA, Álvarez Ferre J, Mur Villar N, Rivas García F. Metodología del estudio Guadix, sobre los efectos de un desayuno tipo mediterráneo sobre los parámetros lipídicos y postprandiales en preadolescentes con sobrepeso y obesidad. *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25 (6): 1025-1033.

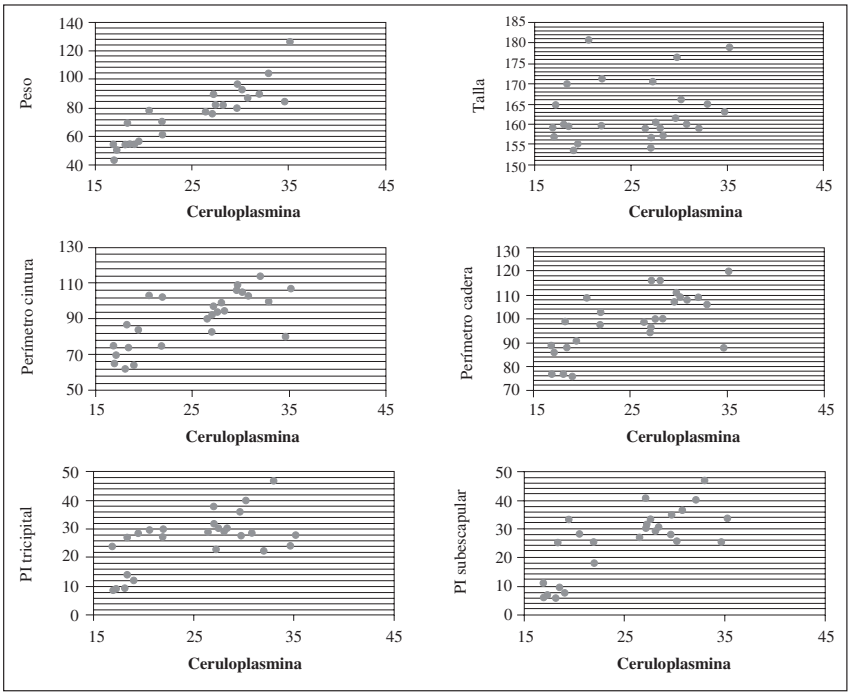


Fig. 2.—Ceruloplasmina y su correlación con parámetros antropométricos.

2. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1735-44.
3. Hellman N, Gitlin J. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 439-58.
4. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin: a posible therapeutic approach. *Biochem Pharm* 2000; 60: 1735-41.
5. Giurgea N, Constantinescu MI, Stanciu R, Suciu S, Muresan A. Ceruloplasmin acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med Sci Monit* 2005; 11: 48-51.
6. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis* 2006; 187: 238-50.
7. Xu H, Barnes GT, Yang Q y cols. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
8. Uriu JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 268-98.
9. Kim CH, Park JY, Kim JY y cols. Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism* 2002; 51: 838-42.
10. Cignarelli M, DePergola G, Picca G, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Tarallo M, Laudadio E, Turrisi E, Giorgino R. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin serum levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (9): 809-13.
11. Exner M, Hermann M, Hofbauer R, Hartmann B, Kapiotis S, Gmeiner B. Homocysteine promotes the LDL oxidase activity of ceruloplasmin. *FEBS Lett* 2002; 531: 402-6.
12. Danzeisen, R, Araya, M, Harrison, B, Keen, C, Solioz, M, Thiele, D & McArdle, HJ. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br J Nutr* 2007; 98: 676-83.
13. Harvey LJ, McArdle HJ. Biomarkers of copper status: a brief update. *Br J Nutr* 2008; 99 (Suppl. 3): S10-S3.
14. Bertinato J, Zouzoulas A. Considerations in the development of biomarkers of copper status. *J AOAC Int* 2009; 92 (5): 1541-50.
15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-43.
16. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Jonsson S, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2004; 24 (8): 1498-502.
17. Wärnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruíz JR, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A, AVENA Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (3): 505-12.
18. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 511-27.