Vol. 27. N.º 1. Enero-Febrero 2012

Nutrición Hospitalaria

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPANOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO INTERNACIONAL VIRTUAL DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPANOLA DE NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

ARTÍCULO ESPECIAL. *SPECIAL ARTICLE*

• **Estudio nutricional en escolares chilenos según la referencia NCHS y OMS 2007**
Nutritional status in Chilean school children according to NCHS and WHO 2007 reference 1

REVISIONES. *REVIEWS*

• **Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso**
Anemia in critically ill and surgical patient; treatment with intravenous iron 7

• **Suplementación con ácido fólico y prevención de recurrencia de adenomas colorectales; revisión sistemática**
Folic acid supplementation and colorectal adenoma recurrence; systematic review 13

• **Envejecimiento y composición corporal; la obesidad sarcopénica en España**
Aging and body composition: the sarcopenic obesity in Spain 22

• **Fibra dietética y salud cardiovascular**
Dietary fibre and cardiovascular health 31

• **Modulación de la expresión de genes de incretinas mediada por nutrientes; revisión sistemática**
Gene expression modulation of incretins mediated by nutrients; a systematic review 46

• **Ácidos grasos *trans:* un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos**
Trans fatty acids: consumption effect on human health and regulation challenges 54

• **Dietoterapia en complicaciones gastrointestinales de quimioterápicos**
Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy 65

• **Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular**
The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease 76

• **Revisión sistemática del efecto de los folatos y otros nutrientes relacionados en la función cognitiva del adulto mayor**
Effect of folate and related nutrients on cognitive function in older people; systematic review 90

Calidad de Revistas Científicas Españolas
FECYT | FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA | 2011

ÍNDICE COMPLETO EN EL INTERIOR DE LA REVISTA

ISSN 0212-1611
9 770212 161004 01801

Nutr Hosp. 2012;(1)27:1-322 • ISSN (Versión papel): 0212-1611 • ISSN (Versión electrónica): 1699-5198 • CODEN NUHOEQ • S.V.R. 318

Incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Indice Médico Español, preIBECS, IBECS, MEDES, SENIOR, ScIELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration

www.nutricionhospitalaria.com

Nutrición Hospitalaria

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Nutrición Hospitalaria

IMPACT FACTOR 2010: 0,926 (JCR)

www.nutriciónhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPANOLA DE NUTRICION

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

N.º 1

Enero-Febrero 2012 • Vol. 27
Periodicidad bimestral

Edición y Administración
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

OFICINA
Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521
www.libreriasaulamedica.com

Dep. Legal: M-34.850-1982
Soporte válido: 19/05-R-CM
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Suscripción y pedidos
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

- **Por teléfono:** 913 576 609
- **Por fax:** 913 576 521
- **Por e-mail:** suscripciones@grupoaulamedica.com

aulamédica ediciones

www.grupoaulamedica.com • www.libreriasaulamedica.com

© AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2012

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

AEEPP
ASOCIACION ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIODICAS

Miembro de:
FIPP
FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIÓDICA

Visítanos en internet

NUTRICION HOSPITALARIA

www.nutricionhospitalaria.com

Director: J. M. Culebras Fernández.
Redactor Jefe: A. García de Lorenzo.

Esta publicación recoge revisiones y trabajos originales, experimentales o clínicos, relacionados con el vasto campo de la nutrición. Su número extraordinario, dedicado a la reunión o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, presenta en sus páginas los avances más importantes en este campo.

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE, (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, prelBECS, IBECS, MEDES, SENIOR, SciELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration



NUTRICIÓN HOSPITALARIA

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial del Centro Internacional Virtual de Investigación en Nutrición

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nutrición

Órgano Oficial de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral

Órgano Oficial de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

Entra en
www.grupoaulamedica.com/web/nutricion.cfm
y podrás acceder a:

- **Número actual**
- **Números anteriores**
- **Enlace con la Web Oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral**

Ahora texto completo en formato a PDF
a tu disposición sin necesidad de suscribirte

SENPE

aulamédica formación en salud

www.senpe.com
www.grupoaulamedica.com

NORMAS DE PUBLICACIÓN PARA LOS AUTORES DE NUTRICIÓN HOSPITALARIA

Nutrición Hospitalaria

NUTRICIÓN HOSPITALARIA, es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), de la Sociedad Española de Nutrición (SEN), de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE) y de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).

Publica trabajos en castellano e inglés sobre temas relacionados con el vasto campo de la nutrición. El envío de un manuscrito a la revista implica que es original y no ha sido publicado, ni está siendo evaluado para publicación, en otra revista y deben haberse elaborado siguiendo los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (versión oficial disponible en inglés en http://www.icme.org; correspondiente traducción al castellano en: http://www.metodo.uab.es/enlaces/Requisitos_de_Uniformidad_2006.pdf).

1. REMISIÓN Y PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Los trabajos se remitirán por vía electrónica a través del portal www.nutricionhospitalaria.com. En este portal el autor encontrará directrices y facilidades para la elaboración de su manuscrito.

Cada parte del manuscrito empezará una página, respetando siempre el siguiente orden:

1.1 Carta de presentación

Deberá indicar el Tipo de Artículo que se remite a consideración y contendrá:

- Una breve explicación de cuál es su aportación así como su relevancia dentro del campo de la nutrición.
- Declaración de que es un texto original y no se encuentra en proceso de evaluación por otra revista, que no se trata de publicación redundante, así como declaración de cualquier tipo de conflicto de intereses o la existencia de cualquier tipo de relación económica.
- Conformidad de los criterios de autoría de todos los firmantes y su filiación profesional.
- Cesión a la revista **NUTRICIÓN HOSPITALARIA** de los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.
- Nombre completo, dirección postal y electrónica, teléfono e institución del autor principal o responsable de la correspondencia.
- Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos, debe enunciarse el cumplimiento de las normas éticas del Comité de Investigación o de Ensayos Clínicos correspondiente y de la Declaración de Helsinki vigente, disponible en: http://www.wma.net/s/index.htm.

1.2 Página de título

Se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo (en castellano y en inglés); se evitarán símbolos y acrónimos que no sean de uso común.

Nombre completo y apellido de todos los autores, separados entre sí por una coma. Se aconseja que figure un máximo de ocho autores, figurando el resto en un anexo al final del texto.

Mediante números arábigos, en superíndice, se relacionará a cada autor, si procede, con el nombre de la institución a la que pertenecen.

Podrá volverse a enunciar los datos del autor responsable de la correspondencia que ya se deben haber incluido en la carta de presentación.

En la parte inferior se especificará el número total de palabras del cuerpo del artículo (excluyendo la carta de presentación, el resumen, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas y figuras).

1.3 Resumen

Será estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso). Deberá ser comprensible por sí mismo y no contendrá citas bibliográficas.

Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración. En caso de no incluirse, la traducción será realizada por la propia revista.

1.4 Palabras clave

Debe incluirse al final de resumen un máximo de 5 palabras clave que coincidirán con los Descriptores del Medical Subjects Headings (MeSH): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh

1.5 Abreviaturas

Se incluirá un listado de las abreviaturas presentes en el cuerpo del trabajo con su correspondiente explicación. Asimismo, se indicarán la primera vez que aparezcan en el texto del artículo.

1.6 Texto

Estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso).

Se deben citar aquellas referencias bibliográficas estrictamente necesarias teniendo en cuenta criterios de pertinencia y relevancia.

En la metodología, se especificará el diseño, la población a estudio, los métodos estadísticos empleados, los procedimientos y las normas éticas seguidas en caso de ser necesarias.

1.7 Anexos

Material suplementario que sea necesario para el entendimiento del trabajo a publicar.

1.8 Agradecimientos

Esta sección debe reconocer las ayudas materiales y económicas, de cualquier índole, recibidas. Se indicará el organismo, institución o empresa que las otorga y, en su caso, el número de proyecto que se le asigna. Se valorará positivamente haber contado con ayudas.

Toda persona física o jurídica mencionada debe conocer y consentir su inclusión en este apartado.

1.9 Bibliografía

Las citas bibliográficas deben verificarse mediante los originales y deberán cumplir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, como se ha indicado anteriormente.

Las referencias bibliográficas se ordenarán y numerarán por orden de aparición en el texto, identificándose mediante números arábigos en superíndice.

Las referencias a textos no publicados ni pendiente de ello, se deberán citar entre paréntesis en el cuerpo del texto.

Para citar las revistas médicas se utilizarán las abreviaturas incluidas en el *Journals Database,* disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals.

En su defecto en el catálogo de publicaciones periódicas en bibliotecas de ciencias de la salud españolas: http://www.c17.net/c17/.

▶▶▶

1.10 Tablas y Figuras

El contenido será autoexplicativo y los datos no deberán ser redundantes con lo escrito. Las leyendas deberán incluir suficiente información para poder interpretarse sin recurrir al texto y deberán estar escritas en el mismo formato que el resto del manuscrito.

Se clasificarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición, siendo esta numeración independiente según sea tabla o figura. Llevarán un título informativo en la parte superior y en caso de necesitar alguna explicación se situará en la parte inferior. En ambos casos como parte integrante de la tabla o de la figura.

Se remitirán en fichero aparte, preferiblemente en formato JPEG, GIFF, TIFF o PowerPoint, o bien al final del texto incluyéndose cada tabla o figura en una hoja independiente.

1.11 Autorizaciones

Si se aporta material sujeto a copyright o que necesite de previa autorización para su publicación, se deberá acompañar, al manuscrito, las autorizaciones correspondientes.

2. TIPOS Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

2.1 Original: Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la nutrición.

2.2 Original breve: Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

2.3 Revisión: Trabajo de revisión, preferiblemente sistemática, sobre temas relevantes y de actualidad para la nutrición.

2.4 Notas Clínicas: Descripción de uno o más casos, de excepcional interés que supongan una aportación al conocimiento clínico.

2.5 Perspectiva: Artículo que desarrolla nuevos aspectos, tendencias y opiniones. Sirviendo como enlace entre la investigación y la sociedad.

2.6 Editorial: Artículo sobre temas de interés y actualidad. Se escribirán a petición del Comité Editorial.

2.7 Carta al Director: Observación científica y de opinión sobre trabajos publicados recientemente en la revista, así como otros temas de relevante actualidad.

2.8 Carta Científica: La multiplicación de los trabajos originales que se reciben nos obligan a administrar el espacio físico de la revisa. Por ello en ocasiones pediremos que algunos originales se reconviertan en carta científica cuyas características son:

- Título
- Autor (es)
- Filiación
- Dirección para correspondencia
- Texto máximo 400 palabras
- Una figura o una tabla
- Máximo cinco citas

La publicación de una Carta Científica no es impedimento para que el artículo *in extenso* pueda ser publicado posteriormente en otra revista.

2.9 Artículo de Recensión: Comentarios sobre libros de interés o reciente publicación. Generalmente a solicitud del Comité editorial aunque también se considerarán aquellos enviados espontáneamente.

2.10 Artículo Especial: El Comité Editorial podrá encargar, para esta sección, otros trabajos de investigación u opinión que considere de especial relevancia. Aquellos autores que de forma voluntaria deseen colaborar en esta sección, deberán contactar previamente con el Director de la revista.

2.11 Artículo Preferente: Artículo de revisión y publicación preferente de aquellos trabajos de una importancia excepcional. Deben cumplir los requisitos señalados en este apartado, según el tipo de trabajo. En la carta de presentación se indicará de forma notoria la solicitud de Artículo Preferente. Se publicarán en el primer número de la revista posible.

EXTENSIÓN ORIENTATIVA DE LOS MANUSCRITOS

Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Original	Estructurado 250 palabras	Estructurado 4.000 palabras	5	35
Original breve	Estructurado 150 palabras	Estructurado 2.000 palabras	2	15
Revisión	Estructurado 250 palabras	Estructurado 6.000 palabras	6	150
Notas clínicas	150 palabras	1.500 palabras	2	10
Perspectiva	150 palabras	1.200 palabras	2	10
Editorial	—	2.000 palabras	2	10 a 15
Carta al Director	—	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

3. PROCESO EDITORIAL

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos recibidos en la revista e informará, en el plazo más breve posible, de su recepción. Todos los trabajos recibidos, se someten a evaluación por el Comité Editorial y por al menos dos revisores expertos.

Los autores puden sugerir revisores que a su juicio sean expertos sobre el tema. Lógicamente, por motivos éticos obvios, estos revisores propuestos deben ser ajenos al trabajo que se envía. Se deberá incluir en el envío del original nombre y apellidos, cargo que ocupan y email de los revisores que se proponen.

Las consultas referentes a los manuscritos y su transcurso editorial, pueden hacerse a través de la página web.

Previamente a la publicación de los manuscritos, se enviará una prueba al autor responsable de la correspondencia utilizando el correo electrónico. Esta se debe revisar detenidamente, señalar posibles erratas y devolverla corregida a su procedencia en el plazo máximo de 48 horas. *Aquellos autores que desean recibir separatas deberán de comunicarlo expresamente. El precio de las separatas (25 ejemplares) es de 125 euros + IVA.*

Nutrición Hospitalaria

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198
www.nutricionhospitalaria.com

Nutrición Hospitalaria
www.nutricionhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO INTERNACIONAL VIRTUAL DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETETICA

DIRECTOR

JESUS M. CULEBRAS FERNÁNDEZ

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Ac. Profesor Titular de Universidad
Jefe de Servicio de Cirugía. Complejo Asistencial Universitario de León.
Miembro del Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED)
Universidad de León. Apto 1351, 24080 León
jesus@culebras.eu

REDACTOR JEFE

A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS

Jefe Clínico del Servicio de Medicina Intensiva. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Dpto. de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid
agdl@telefonica.net

COORDINADORES DEL COMITÉ DE REDACCIÓN

IRENE BRETON
ibreton.hgugm@salud.madrid.org
CRISTINA CUERDA
mcuerda.hgugm@salud.madrid.org
IGNACIO JÁUREGUI LOBERA
ignacio-ja@telefonica.net
ROSA ANGÉLICA LAMA MORÉ
rlama.hulp@salud.madrid.org
LUIS MIGUEL LUENGO
luismiluengo@hotmail.com
DANIEL DE LUIS
dadluis@yahoo.es
DAVID MARTINEZ GÓMEZ
d.martinez@uam.es
J. M. MORENO VILLARES
jmoreno.hdoc@salud.madrid.org
CARMINA WANDEN-BERGHE
carminaw@telefonica.net

COMITÉ DE REDACCIÓN

Responsable de *Casos Clínicos*
PILAR RIOBO (Madrid)
Responsable para Latinoamérica
DAN L. WAITZBERG (Brasil)
Asesor estadístico y epidemiológico
GONZALO MARTÍN PEÑA (Madrid)
Asesor para artículos básicos
ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ (Granada)
Coordinadora con el Comité Científico de SENPE
MERCE PLANAS VILA (Barcelona)
Coordinadora de Alimentos funcionales
M. GONZALEZ-GROSS (Madrid)
Coordinador con Felanpe
LUIS ALBERTO NIN (Uruguay)

M. ANAYA TURRIENTES
M. ARMERO FUSTER
J. ÁLVAREZ HERNÁNDEZ
T. BERMEJO VICEDO
D. CARDONA PERA
M. A. CARBAJO CABALLERO
S. CELAYA PÉREZ
M. CAINZOS FERNÁNDEZ
A. I. COS BLANCO
R. DENIA LAFUENTE
A. GARCÍA IGLESIAS
P. GARCÍA PERIS
P. PABLO GARCÍA DE LUNA
C. GÓMEZ CANDELA
J. GONZÁLEZ GALLEGO
P. GONZÁLEZ SEVILLA
E. JAURRIETA MAS
J. JIMÉNEZ JIMÉNEZ
M. JIMÉNEZ LENDÍNEZ
V. JIMÉNEZ TORRES
F. JORQUERA
M. A. LEÓN SANZ
J. LÓPEZ MARTÍNEZ
C. MARTÍN VILLARES
J. L. MAURIZ
A. MIJÁN DE LA TORRE
J. C. MONTEJO GONZÁLEZ
C. ORTIZ LEYBA
A. ORTIZ GONZÁLEZ
J. ORDÓÑEZ GONZÁLEZ
J. ORTIZ DE URBINA
V. PALACIOS RUBIO
J. L. PEREIRA CUNNIL
A. PÉREZ DE LA CRUZ
M. PLANAS VILA
I. POLANCO ALLUE
N. PRIM VILARO
J. A. RODRÍGUEZ MONTES
F. RUZA TARRIO
J. SALAS SALVADÓ
J. SÁNCHEZ NEBRA
J. SANZ VALERO
E. TOSCANO NOVELLA
M.ª JESÚS TUÑÓN
J. L. DE ULIBARRI PÉREZ
C. VARA THORBECK
G. VARELA MOREIRAS
C. VAZQUEZ MARTÍNEZ
A. ZARAGAZA MONZÓN

CONSEJO EDITORIAL IBEROAMERICANO

Coordinador
A. GIL (España)

C. ANGARITA (Colombia)
E. ATALAH (Chile)
M. E. CAMILO (Portugal)
F. CARRASCO (Chile)
A. CRIVELI (Argentina)
J. CULEBRAS (España)
J. FAINTUCH (Brasil)
M. C. FALCAO (Brasil)
A. GARCÍA DE LORENZO (España)
D. DE GIROLAMI (Argentina)
J. KLAASEN (Chile)
G. KLIGER (Argentina)
L. MENDOZA (Paraguay)
L. A. MORENO (España)
S. MUZZO (Chile)
F. J. A. PÉREZ-CUETO (Bolivia)
M. PERMAN (Argentina)
J. SOTOMAYOR (Colombia)
H. VANNUCCHI (Brasil)
C. VELÁZQUEZ ALVA (México)
D. WAITZBERG (Brasil)
N. ZAVALETA (Perú)

NUTRICIÓN HOSPITALARIA ES PROPIEDAD DE SENPE

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION *PARENTERAL Y ENTERAL*

SENPE

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, que tiene como objetivos desde su fundación el potenciar el desarrollo y la investigación sobre temas científicos relacionados con el soporte nutricional, agradece su ayuda a los siguientes socios-entidades colaboradoras.

- **ABBOTT**
- **BAXTER S.A.**
- **B. BRAUN MEDICAL**
- **FRESENIUS - KABI**
- **GRIFOLS**
- **NESTLÉ**
- **NUTRICIA**
- **NUTRICIÓN MÉDICA**
- **VEGENAT**

Nutrición Hospitalaria

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012
ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION *PARENTERAL Y ENTERAL*

SENPE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

• ABELARDO GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
agdl@telefonica.net

Vicepresidente

• MERCE PLANAS VILA
mplanas96@g.mail.com

Tesorero

• PEDRO MARSÉ MILLÁ
pmarse@telefonica.net

Secretario

• JUAN CARLOS MONTEJO GONZÁLEZ
senpe.hdoc@salud.madrid.org

Vocales

• JULIA ALVAREZ
julia.alvarez@telefonica.net
• LORENA ARRIBAS
larribas@iconcologia.net
• ROSA ASHBAUGH
ashbaugh@ya.com
• PEDRO PABLO GARCÍA LUNA
pedrop.garcia.sspa@juntadeandalucia.es
• GUADALUPE PIÑEIRO CORRALES
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

Miembros de honor

• A. AGUADO MATORRAS
• A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
• F. GONZÁLEZ HERMOSO
• S. GRISOLÍA GARCÍA
• F. D. MOORE†
• A. SITGES CREUS†
• G. VÁZQUEZ MATA
• J. VOLTAS BARO
• J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

Coordinador de la página web

• JORDI SALAS SALVADÓ.
Jordi.salas@urv.cat

Presidente de honor

• J. M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
jesus@culebras.eu

Comité Científico-Educacional

Coordinadora

• JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ.
julia.alvarez@telefonica.net

Vocales

• MERCEDES CERVERA PERIS.
mariam.cervera@ssib.es
• CRISTINA DE LA CUERDA.
mcuerda.hgugm@salud.madrid.org
• JESÚS M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
jmculebras@telefonica.net
• LAURA FRÍAS SORIANO
lfrias.hgugm@salud.madrid.org
• ALFONSO MESEJO ARIZMENDI
mesejo_alf@gva.es
• GABRIEL OLVEIRA FUSTER
gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es
• CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
clperez@vhbron.net
• M. DOLORES RUIZ
mdruiz@ugr.es

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012

ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

IMPACT FACTOR 2010: 0,926 (JCR)

SUMARIO

ARTÍCULO ESPECIAL

- ESTADO NUTRICIONAL EN ESCOLARES CHILENOS SEGÚN LA REFERENCIA NCHS Y OMS 2007 1
  E. Atalah S, S. Loaiza y M. Taibo

REVISIONES

- ANEMIA DEL PACIENTE CRÍTICO Y QUIRÚRGICO; TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO 7
  M. Cortés-Berdonces, A. García-Martín y M. León Sanz
- SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO Y PREVENCIÓN DE RECURRENCIA DE ADENOMAS COLORECTALES; REVISIÓN SISTEMÁTICA 13
  C. Castillo Lancellotti, J. A. Tur Marí y R. Uauy Dagach
- ENVEJECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL; LA OBESIDAD SARCOPÉNICA EN ESPAÑA 22
  A. Gómez-Cabello, G. Vicente-Rodríguez, S. Vila-Maldonado y J. A. Casajús
- FIBRA DIETÉTICA Y SALUD CARDIOVASCULAR 31
  F. J. Sánchez-Muniz
- MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE INCRETINAS MEDIADA POR NUTRIENTES; REVISIÓN SISTEMÁTICA 46
  R. Martínez-Rodríguez y A. Gil
- ÁCIDOS GRASOS *TRANS:* UN ANÁLISIS DEL EFECTO DE SU CONSUMO EN LA SALUD HUMANA, REGULACIÓN DEL CONTENIDO EN ALIMENTOS Y ALTERNATIVAS PARA DISMINUIRLOS 54
  M. N. Ballesteros-Vázquez, L. S. Valenzuela-Calvillo, E. Artalejo-Ochoa y A. E, Robles-Sardin
- DIETOTERAPIA EN COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE QUIMIOTERÁPICOS 65
  L. Calixto-Lima, E. Martins de Andrade, A. P. Gomes, M. Geller y R. Siqueira-Batista
- LOS POLIFENOLES, COMPUESTOS DE ORIGEN NATURAL CON EFECTOS SALUDABLES SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR 76
  M. Quiñones, M. Miguel y A. Aleixandre
- REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LOS FOLATOS Y OTROS NUTRIENTES RELACIONADOS EN LA FUNCIÓN COGNITIVA DEL ADULTO MAYOR 90
  C. Castillo Lancellotti, J. A. Tur Marí y R. Uauy Dagach
- INFLUENCIA DE LA INGESTA DIETÉTICA DE LOS TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL, EL GASTO ENERGÉTICO Y LA SACIEDAD; UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 103
  A. C. Rego Costa, E. L. Rosado y M. Soares-Mota

ORIGINALES

- LA CÚPULA ALIMENTARIA; GUÍAS DIETÉTICAS PARA LOS PAÍSES ÁRABES 109
  A. O. Musaiger
- EFICACIA DEL DIPÉPTIDO N(2)-L-ALANIL-L-GLUTAMINA EN LOS PACIENTES TRAUMÁTICOS INGRESADOS EN LA UCI: ESTUDIO PROSPECTIVO, MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO; HIPÓTESIS Y PROTOCOLO 116
  J. Pérez-Bárcena, P. Marsé, M. Cervera, G. Frontera, J. A. Llompart-Pou, J. M.ª Raurich y A. García de Lorenzo
- BENEFICIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DESPUÉS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON INULINA Y LA GOMA GUAR PARCIALMENTE HIDROLIZADA; UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN MUJERES CON ESTREÑIMIENTO 123
  D. Linetzky Waitzberg, C. C. Alves Pereira, L. Logullo, T. Manzoni Jacintho, D. Almeida, M.ª de L. Teixeira da Silva y R. S. Matos de Miranda Torrinhas
- HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS EN EL PACIENTE CRÍTICO; PAPEL POTENCIAL DE LAS INCRETINAS; ESTUDIO PRELIMINAR 130
  J. A. Llompart-Pou, A. García Fernández-de-Castillo, B. Burguera, J. Pérez-Bárcena, P. Marsé, M. Rodríguez-Yago, A. Barceló y J. M.ª Raurich
- ASMA, OBESIDAD Y DIETA 138
  P. Barranco, J. Delgado, L. T. Gallego, I. Bobolea, M.ª Pedrosa, A. García de Lorenzo y S. Quirce
- MÉTODOS DE ANTROPOMETRÍA PARA LA DETECCIÓN DE OBESIDAD EN ESCOLARES; EL ESTUDIO DE OURO PRETO 146
  A. P. C. Cândido, J. P. S. Acosta, C. T. Oliveira, R. N. Freitas, S. N. Freitas y G. LL. Machado-Coelho
- PREVALENCIA DE OBESIDAD INFANTIL EN ESPAÑA; ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2006-2007 154
  J. Valdés Pizarro y M. A. Royo-Bordonada
- OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ÁCIDOS GRASOS DE ERITROCITO EN UN GRUPO DE ADOLESCENTES OBESOS 161
  M.ª J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. Sánchez Perona, C. A. Padilla López, J. Álvarez Ferre, E. Ocete Hita, M. Rizo Baeza, R. Guisado Barrilao y F. Rivas García
- DISEÑO DE TERAPIA NUTRICIONAL PARA ADOLESCENTES ESPAÑOLES CON SOBREPESO Y OBESIDAD REALIZADO POR DIETISTAS TITULADOS; EL ESTUDIO EVASYON 165
  M.ª Marqués, A. Moleres, T. Rendo-Urteaga, S. Gómez-Martínez, B. Zapatera, P. Romero, P. De Miguel-Etayo, C. Campoy, J. Alfredo Martínez, C. Azcona-San Julián, A. Marcos, A. Marti, J. Warnberg; para el grupo EVASYON
- INFLUENCIA DEL ENTORNO FAMILIAR EN EL DESARROLLO DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN DE ESCOLARES DE GRANADA (ESPANA) 177
  E. González Jiménez, M.ª J. Aguilar Cordero, C. J. García García, P. A. García López, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López y E. Ocete Hita
- ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y EL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL COMO MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA 185
  M.ª J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, C. J. García García, P. A. García López, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López y N. Mur Villar

continuación ►►►

Si no recibe la revista o le llega con retraso
escriba a: NH, aptdo. 1351, 24080 LEÓN
o a: jesus@culebras.eu

ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012

IMPACT FACTOR 2010: 0,926 (JCR)

SUMARIO (continuación)

- GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA EN ADOLESCENTES OBESOS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO 192
  C. Torrejón, M. Hevia, E. Ureta, X. Valenzuela y P. Balboa
- ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA Y FACTIBILIDAD DE INDICADORES DE CALIDAD EN LAS UNIDADES DE NUTRICIÓN 198
  T. Martín Folgueras, J. Álvarez Hernández, R. Burgos Peláez, M.ª V. Calvo Hernández, S. Celaya Pérez, A. García de Lorenzo, P. P. García Luna, J. A. Irles Rocamora, T. Lajo Morales, L. M. Luengo Pérez, C. Mellado Pastor, G. Olveira Fuster, C. Pérez Portabella y A. Vidal Casariego
- EFICACIA DE LA GLUTAMINA PARENTERAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA 205
  J. G. Oliva García, F. Pereyra-García Castro, J. P. Suárez Llanos, P. Ríos RULL, J. Breña Atienza y J. E. Palacio Abizanda
- ASOCIACIÓN ENTRE LA PERCEPCIÓN MATERNA Y EL ESTADO NUTRICIONAL REAL DE LOS NIÑOS EN UN GRUPO DE ESTUDIO EN MÉXICO 209
  M. Guevara-Cruz, A. E. Serralde-Zúñiga, M.ª-E. Frigolet Vázquez-Vela, L. Blancas-Galicia y L. Islas-Ortega
- SOPORTE NUTRICIONAL Y FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE FÍSTULAS ENTEROCUTÁNEAS 213
  J. M. Llop, S. Cobo, A. Padullés, L. Farran, R. Jódar y M. B. Badia
- SUPLEMENTACIÓN TEMPRANA O TARDÍA: SIMILAR EVOLUCIÓN DEL ESTADO DE HIERRO DURANTE EL EMBARAZO 219
  B. Ribot, N. Aranda y V. Arija
- CONDICIÓN FÍSICA, GRASA CORPORAL Y PERFIL CARDIOVASCULAR EN MUJERES DEL SUR DE ESPAÑA Y DEL NORTE DE MARRUECOS 227
  V. A. Aparicio, F. B. Ortega, A. Carbonell-Baeza, M.ª M. Fernández, M. Senhaji, J. R. Ruiz, M. Errami, M. Delgado-Fernández y P. Aranda
- DESARROLLO DE UNA BEBIDA DE ALTO CONTENIDO PROTEICO A PARTIR DE ALGARROBO, LUPINO Y QUINOA PARA LA DIETA DE PREESCOLARES 232
  P. Cerezal Mezquita, E. Acosta Barrientos, G. Rojas Valdivia, N. Romero Palacios y R. Arcos Zavala
- ¿SON VÁLIDAS LAS CURVAS Y TABLAS DE CRECIMIENTO ESPAÑOLAS ACTUALES? 244
  T. Dura Travé; Grupo Colaborador de Navarra
- ENCUESTA NACIONAL SOBRE COMEDORES ESCOLARES Y DEMANDA DE DIETAS ESPECIALES 252
  J. R. Martínez Álvarez, R. García Alcón, A. Villarino Marín, L. Serrano Morago y M.ª D. Marrodán Serrano
- PREVENCIÓN E INCIDENCIA DE OCLUSIÓN DEL CATÉTER Y TROMBOSIS VENOSA EN PACIENTES ADULTOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA (NPD) 256
  C. Puiggrós, C. Cuerda, N. Virgili, M. L. Chicharro, C. Martínez, C. Garde, D. de Luis; Grupo NADYA-SENPE
- NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA EN NIÑOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO ENTRE LOS AÑOS 1993 Y 2009 262
  A. M.ª Cordero Cruz, M.ª J. Aguilella Vizcaíno, C. González Fuentes, M.ª Rubio Murillo, J. M. Moreno Villares, P. Gomiz Muñoz y A. Herreros de Tejada
- NUTRICIÓN ENTERAL DOMICILIARIA EN ESPAÑA: REGISTRO NADYA DEL AÑO 2010 266
  L. Frías, C. Puiggrós, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, E. Camarero, A. Rabassa-Soler, J. A. Irles, M. A. Martínez-Olmos, A. Romero, C. Wanden-Berghe, L. Laborda, A. Vidal, C. Gómez-Candela, M. A. Penacho, A. Pérez de la Cruz, M. Lecha, L. M. Luengo, P. Suárez, D. de Luis, Y. García, R. M. Parés, C. Garde; Grupo NADYA-SENPE
- DESPLAZAMIENTO DEL SOMATOTIPO DE ESTUDIANTES DE ENSEÑANZA SECUNDARIA, V REGIÓN, CHILE: 1985-2010 270
  P. Lizana Arce, A. Almagià Flores, C. Simpson Lelievre, D. Ivanovic Marincovic, O. Binvignat Gutiérrez y F. Berral de las Rosas
- EFECTO DE TELMISARTAN SOBRE MARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO EN PACIENTES HIPERTENSOS 276
  J. L. Pérez-Castrillón, D. de Luis, L. Inglada, J. M. Olmos Martínez, F. Pinacho, R. Conde, M. González-Sagrado y A. Dueñas-Laita
- LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA 281
  L. Proença Vieira, M. R. Nobre y G. Gonçalves de Queiroz
- GRADO DE INADECUACIÓN EN MINERALES DE DIETAS ORALES OFRECIDAS A PACIENTES 288
  D. C. F. Moreira, J. S. M. de Sá, I. B. Cerqueira, A. P. F. Oliveira, M. A. Morgano, J. Amaya-Farfan y K. D. Quintaes
- LA POLIMEDICACIÓN EN MAYORES INSTITUCIONALIZADOS; SU EFECTO SOBRE LOS NIVELES DE VITAMINA B12, FOLATO Y HOMOCISTEÍNA 298
  U. Albers, G. Palacios, R. Pedrero-Chamizo, A. Meléndez, K. Pietrzik y M. González-Gross

CASOS CLÍNICOS

- ENCEFALOPATÍA HIPERAMONIÉMICA; VALORACIÓN Y MANEJO NUTRICIONAL A PROPÓSITO DE UN CASO 303
  R. Oliva Rodríguez, Y. Suleiman Martos, J. L. Pereira Cunnil, P. Serrano Aguayo, C. García Alfaro y P. P. García
- FÍSTULA GASTROCOLOCUTÁNEA; UNA INFRECUENTE COMPLICACIÓN DE LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA 306
  J. M. Ruiz Ruiz, F. J. Rando Muñoz, P. Salvá Villar, J. C. Lamarca Hurtado, M.ª D. Sánchez Molinero, E. Sanjurgo Molezun, L. Vázquez Pedreño y R. Manteca González
- HIPOMAGNESEMIA SEVERA EN PACIENTE CON ILEOSTOMÍA DE ALTO DÉBITO 310
  J. Arenas, R. Rivera Irigoin, J. Abilés, F. Moreno Martínez y V. Faus
- ASCITIS QUILOSA SECUNDARIA A PANCREATITIS: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA 314
  J. M. Gómez-Martín, E. Martínez-Molina, A. Sanjuanbenito, E. Martín-Illana, F. Arrieta, J. A. Balsa, I. Zamarrón, C. Vázquez y J. I. Botella-Carretero

CARTAS AL DIRECTOR

- REVISIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL DE HIDRALAZINA 4 MG/ML 319
  E. Espino Paisán, M. Rodríguez-Prada y M. González Barcia
- FE DE ERRATAS 319
- LISTA DE REVISORES DE ORIGINALES EN 2011 E INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE NUTR HOSP EN 2011 320

Si no recibe la revista o le llega con retraso
escriba a: NH, aptdo. 1351, 24080 LEÓN
o a: jesus@culebras.eu

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012

ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

IMPACT FACTOR 2010: 0,926 (JCR)

SUMMARY

SPECIAL ARTICLE

- NUTRITIONAL STATUS IN CHILEAN SCHOOL CHILDREN ACCORDING TO NCHS AND WHO 2007 1
  E. Atalah S, S. Loaiza and M. Taibo

REVIEWS

- ANEMIA IN CRITICALLY ILL AND SURGICAL PATIENT; TREATMENT WITH INTRAVENOUS IRON 7
  M. Cortés-Berdonces, A. García-Martín and M. León Sanz
- FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AND COLORECTAL ADENOMA RECURRENCE; SYSTEMATIC REVIEW 13
  C. Castillo Lancellotti, J. A. Tur Marí and R. Uauy Dagach
- AGING AND BODY COMPOSITION: THE SARCOPENIC OBESITY IN SPAIN 22
  A. Gómez-Cabello, G. Vicente-Rodríguez, S. Vila-Maldonado and J. A. Casajús
- DIETARY FIBRE AND CARDIOVASCULAR HEALTH 31
  F. J. Sánchez-Muniz
- GENE EXPRESSION MODULATION OF INCRETINS MEDIATED BY NUTRIENTS; A SYSTEMATIC REVIEW 46
  R. Martínez-Rodríguez and A. Gil
- *TRANS* FATTY ACIDS: CONSUMPTION EFFECT ON HUMAN HEALTH AND REGULATION CHALLENGES 54
  M. N. Ballesteros-Vázquez, L. S. Valenzuela-Calvillo, E. Artalejo-Ochoa and A. E, Robles-Sardin
- DIETETIC MANAGEMENT IN GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS FROM ANTIMALIGNANT CHEMOTHERAPY 65
  L. Calixto-Lima, E. Martins de Andrade, A. P. Gomes, M. Geller and R. Siqueira-Batista
- THE POLYPHENOLS, NATURALLY OCCURRING COMPOUNDS WITH BENEFICIAL EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR DISEASE 76
  M. Quiñones, M. Miguel and A. Aleixandre
- EFFECT OF FOLATE AND RELATED NUTRIENTS ON COGNITIVE FUNCTION IN OLDER PEOPLE: SYSTEMATIC REVIEW 90
  C. Castillo Lancellotti, J. A. Tur Marí and R. Uauy Dagach
- INFLUENCE OF THE DIETARY INTAKE OF MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDS ON BODY COMPOSITION, ENERGY EXPENDITURE AND SATIETY; A SYSTEMATIC REVIEW 103
  A. C. Rego Costa, E. L. Rosado and M. Soares-Mota

ORIGINALS

- THE FOOD DOME: DIETARY GUIDELINES FOR ARAB COUNTRIES 109
  A. O. Musaiger
- EFFICACY OF THE DIPÉPTIDE N(2)-L-ALANYL-L-GLUTAMINE IN TRAUMATIC PATIENTS ADMITTED TO THE ICU; A PROSPECTIVE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTRE STUDY 116
  J. Pérez-Bárcena, P. Marsé, M. Cervera, G. Frontera, J. A. Llompart-Pou, J. M.ª Raurich and A. García de Lorenzo
- MICROBIOTA BENEFITS AFTER INULIN AND PARTIALLY HIDROLYZED GUAR GUM SUPPLEMENTATION; A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL IN CONSTIPATED WOMEN 123
  D. Linetzky Waitzberg, C. C. Alves Pereira, L. Logullo, T. Manzoni Jacintho, D. Almeida, M.ª de L. Teixeira da Silva and R. S. Matos de Miranda Torrinhas
- STRESS HYPERGLYCAEMIA IN CRITICALLY ILL PATIENTS; POTENTIAL ROLE OF INCRETIN HORMONES; A PRELIMINARY STUDY 130
  J. A. Llompart-Pou, A. García Fernández-de-Castillo, B. Burguera, J. Pérez-Bárcena, P. Marsé, M. Rodríguez-Yago, A. Barceló and J. M.ª Raurich
- ASTHMA, OBESITY AND DIET 138
  P. Barranco, J. Delgado, L. T. Gallego, I. Bobolea, M.ª Pedrosa, A. García de Lorenzo and S. Quirce
- ANTHROPOMETRIC METHODS FOR OBESITY SCREENING IN SCHOOL CHILDREN; THE OURO PRETO STUDY 146
  A. P. C. Cândido, J. P. S. Acosta, C. T. Oliveira, R. N. Freitas, S. N. Freitas and G. LL. Machado-Coelho
- PREVALENCE OF CHILDHOOD OBESITY IN SPAIN; NATIONAL HEALTH SURVEY 2006-2007 154
  J. Valdés Pizarro and M. A. Royo-Bordonada
- OBESITY AND ITS RELATION WITH MARKERS OF INFLAMMATION AND ERYTHROCYTE FATTY ACIDS IN A GROUP OF OVERWEIGHT ADOLESCENTS 161
  M.ª J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. Sánchez Perona, C. A. Padilla López, J. Álvarez Ferre, E. Ocete Hita, M. Rizo Baeza, R. Guisado Barrilao y F. Rivas García
- DESIGN OF THE NUTRITIONAL THERAPY FOR OVERWEIGHT AND OBESE SPANISH ADOLESCENTS CONDUCTED BY REGISTERED DIETICIANS; THE EVASYON STUDY 165
  M.ª Marqués, A. Moleres, T. Rendo-Urteaga, S. Gómez-Martínez, B. Zapatera, P. Romero, P. De Miguel-Etayo, C. Campoy, J. Alfredo Martínez, C. Azcona-San Julián, A. Marcos, A. Marti, J. Warnberg; for the EVASYON group
- INFLUENCE OF FAMILY ENVIRONMENT OF THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND OVERWEIGHT IN A POPULATION OF SCHOOL CHILDREN IN GRANADA (SPAIN) 177
  E. González Jiménez, M.ª J. Aguilar Cordero, C. J. García García, P. A. García López, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López and E. Ocete Hita
- COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF BODY MASS INDEX AND THE BODY-FAT PERCENTAGE AS METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN 185
  M.ª J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, C. J. García García, P. A. García López, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López and N. Mur Villar

If you have problems with your subscription
write to: NH, po BOX 1351, León, Spain
or mail to: jesus@culebras.eu

continued ▶▶▶

ISSN (Versión papel): 0212-1611
ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Vol. 27
N.º 1 • ENERO-FEBRERO 2012

IMPACT FACTOR 2010: 0,926 (JCR)

SUMMARY (continuation)

- INTIMA-MEDIA THICKNESS IN OBESE ADOLESCENTS AND THEIR RELATION WITH METABOLIC SYNDROME 192
  C. Torrejón, M. Hevia, E. Ureta, X. Valenzuela and P. Balboa
- ANALYSIS OF THE RELEVANCE AND FEASIBILITY OF QUALITY INDICATORS IN NUTRITION SUPPORT UNIT 198
  T. Martín Folgueras, J. Álvarez Hernández, R. Burgos Peláez, M.ª V. Calvo Hernández, S. Celaya Pérez, A. García de Lorenzo, P. P. García Luna, J. A. Irles Rocamora, T. Lajo Morales, L. M. Luengo Pérez, C. Mellado Pastor, G. Olveira Fuster, C. Pérez Portabella and A. Vidal Casariego
- EFFICACY OF PARENTERAL GLUTAMINE IN PATIENTS UNDERGOING BONE MARROW TRANSPLANTATION 205
  J. G. Oliva García, F. Pereyra-García Castro, J. P. Suárez Llanos, P. Ríos RULL, J. Breña Atienza and J. E. Palacio Abizanda
- ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL PERCEPTIONS AND ACTUAL NUTRITIONAL STATUS FOR CHILDREN IN A STUDY GROUP IN MEXICO 209
  M. Guevara-Cruz, A. E. Serralde-Zúñiga, M.ª-E. Frigolet Vázquez-Vela, L. Blancas-Galicia and L. Islas-Ortega
- NUTRITIONAL SUPPORT AND RISK FACTORS OF APPEARANCE OF ENTEROCUTANEOUS FISTULAS 213
  J. M. Llop, S. Cobo, A. Padullés, L. Farran, R. Jódar and M. B. Badia
- EARLY OR LATE SUPPLEMENTATION: SIMILAR EVOLUTION OF THE IRON STATUS DURING PREGNANCY 219
  B. Ribot, N. Aranda and V. Arija
- FITNESS, FATNESS AND CARDIOVASCULAR PROFILE IN SOUTH SPANISH AND NORTH MOROCCAN 227
  V. A. Aparicio, F. B. Ortega, A. Carbonell-Baeza, M.ª M. Fernández, M. Senhaji, J. R. Ruiz, M. Errami, M. Delgado-Fernández and P. Aranda
- DEVELOPMENT OF A HIGH CONTENT PROTEIN BEVERAGE FROM CHILEAN MESQUITE, LUPINE AND QUINOA FOR THE DIET OF PRE-SCHOOLERS 232
  P. Cerezal Mezquita, E. Acosta Barrientos, G. Rojas Valdivia, N. Romero Palacios and R. Arcos Zavala
- ARE THEY VALID SPANISH GROWTH REFERENCE CHARTS? 244
  T. Dura Tavé; Grupo Colaborador de Navarra
- NATIONAL SURVEY ON SCHOOL LUNCHES AND DEMAND OF SPECIAL DIETS 252
  J. R. Martínez Álvarez, R. García Alcón, A. Villarino Marín, L. Serrano Morago and M.ª D. Marrodán Serrano
- CATHETER OCCLUSION AND VENOUS THROMBOSIS PREVENTION AND INCIDENCE IN ADULT HOME PARENTERAL NUTRITION (HPN) PROGRAMME PATIENTS 256
  C. Puiggrós, C. Cuerda, N. Virgili, M. L. Chicharro, C. Martínez, C. Garde, D. de Luis; Group NADYA-SENPE
- HOME PARENTERAL NUTRITION IN INFANTS AND CHILDREN IN A TERTIARY LEVEL HOSPITAL BETWEEN 1993 AND 2009 262
  A. M.ª Cordero Cruz, M.ª J. Aguilella Vizcaíno, C. González Fuentes, M.ª Rubio Murillo, J. M. Moreno Villares, P. Gomiz Muñoz and A. Herreros de Tejada
- HOME ENTERAL NUTRITION IN SPAIN: NADYA REGISTRY IN 2010 266
  L. Frías, C. Puiggrós, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, E. Camarero, A. Rabassa-Soler, J. A. Irles, M. A. Martínez-Olmos, A. Romero, C. Wanden-Berghe, L. Laborda, A. Vidal, C. Gómez-Candela, M. A. Penacho, A. Pérez de la Cruz, M. Lecha, L. M. Luengo, P. Suárez, D. de Luis, Y. García, R. M. Parés, C. Garde; Group NADYA-SENPE
- CHANGES OF SOMATOTYPE IN HIGH SCHOOL STUDENTS, V REGIÓN, CHILE: 1985-2010 270
  P. Lizana Arce, A. Almagià Flores, C. Simpson Lelievre, D. Ivanovic Marincovic, O. Binvignat Gutiérrez and F. Berral de las Rosas
- TELMISARTAN EFFECTS OF REMODELLING BONE MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS 276
  J. L. Pérez-Castrillón, D. de Luis, L. Inglada, J. M. Olmos Martínez, F. Pinacho, R. Conde, M. González-Sagrado and A. Dueñas-Laita
- EATING BEHAVIOUR AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WHO UNDERWENT CORONARY ANGIOPLASTY 281
  L. Proença Vieira, M. R. Nobre and G. Gonçalves de Queiroz
- MINERAL INADEQUACY OF ORAL DIETS OFFERED TO PATIENTS IN A BRAZILIAN HOSPITAL 288
  D. C. F. Moreira, J. S. M. de Sá, I. B. Cerqueira, A. P. F. Oliveira, M. A. Morgano, J. Amaya-Farfan and K. D. Quintaes
- POLYMEDICATION IN INSTITUTIONALIZED ELDERLY; ITS EFFECT ON VITAMIN B12, FOLATE, AND HOMOCYSTEINE LEVELS 298
  U. Albers, G. Palacios, R. Pedrero-Chamizo, A. Meléndez, K. Pietrzik and M. González-Gross

CLINICAL CASES

- HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY; NUTRITIONAL ASSESMENT AND MANAGEMENT OF A CASE 303
  R. Oliva Rodríguez, Y. Suleiman Martos, J. L. Pereira Cunnil, P. Serrano Aguayo, C. García Alfaro and P. P. García
- GASTROCOLOCUTANEOUS FISTULA; AN UNCOMMON COMPLICATION OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY 306
  J. M. Ruiz Ruiz, F. J. Rando Muñoz, P. Salvá Villar, J. C. Lamarca Hurtado, M.ª D. Sánchez Molinero, E. Sanjurgo Molezun, L. Vázquez Pedreño and R. Manteca González
- HYPOMAGNESAEMIA SEVERE IN PATIENTS WITH HIGH FLOW ILEOSTOMY 310
  J. Arenas, R. Rivera Irigoin, J. Abilés, F. Moreno Martínez and V. Faus
- CHYLOUS ASCITES SECONDARY TO ACUTE PANCREATITIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE 314
  J. M. Gómez-Martín, E. Martínez-Molina, A. Sanjuanbenito, E. Martín-Illana, F. Arrieta, J. A. Balsa, I. Zamarrón, C. Vázquez and J. I. Botella-Carretero

LETTERS TO THE EDITOR

- REVIEW OF AN ORAL 4 MG/ML SUSPENSION OF HYDRALIZINE 319
  E. Espino Paisán, M. Rodríguez-Prada and M. González Barcia
- ERRATUM 319
- LIST OF PEER REVIEWERS IN 2011 AND REPORT ON THE INTERNAL EDITORIAL PROCESS OF NUTR HOSP IN 2011 320

If you have problems with your subscription
write to: NH, po BOX 1351, León, Spain
or mail to: jesus@culebras.eu

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):1-6
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo especial

Estado nutricional en escolares chilenos según la referencia NCHS y OMS 2007

E. Atalah S.[1], S. Loaiza[2] y M. Taibo[3]

[1]Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. [2]Departamento de Enfermería. Universidad de Magallanes. [3]Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas. Santiago. Chile.

Resumen

Antecedentes: **El 2007 la OMS publicó una nueva referencia para evaluar el estado nutricional en niños y adolescentes de 5 a 19 años, que incluye tablas de índice de masa corporal (IMC) por edad y sexo.**

Objetivo: **Análisis comparativo del estado nutricional según IMC en escolares y adolescentes chilenos utilizando la norma vigente del Ministerio de Salud (NCHS) y la nueva referencia OMS 2007.**

Material y métodos: **Cohorte retrospectiva de 117.745 recién nacidos, con evaluación nutricional al ingresar a educación básica (1997) y enseñanza media (2005). Se analizó el estado nutricional según IMC en relación a las referencias NCHS 1977, OMS 2007 en desviaciones estándar (DE) y en percentiles. Se evaluó la concordancia diagnóstica según los tres criterios con el índice Kappa.**

Resultados: **Hubo pocas diferencias en la clasificación nutricional en primero básico (6,4 ± 0,3 años) entre los tres criterios. En primero medio (14,4 ± 0,3 años) fue mayor la prevalencia de bajo peso con ambas referencias OMS, de sobrepeso con OMS DE y de obesidad con OMS percentiles (p < 0,001). La principal diferencia estuvo en la clasificación de obesidad (≥ percentil 95), donde el 43,9% de los obesos por OMS percentiles fue clasificado sobrepeso con NCHS (concordancia 87,3% Kappa 0,75).**

Conclusiones: **Hubo una concordancia diagnóstica cercana al 90% entre los tres criterios. Existen algunas diferencias entre NCHS y OMS, así como entre las dos referencias OMS, dependiendo del punto de corte utilizado. La adopción de una u otra referencia debiera depender de los riesgos biológicos asociados.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:1-6)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5450

Palabras clave: *NCHS. OMS. IMC. Obesidad. Chile.*

Correspondencia: Eduardo Atalah S.
Departamento de Nutrición.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Independencia 1027, Clasificador n.º 7.
Santiago, Chile.
E-mail: eatalah@med.uchile.cl

Recibido: 12-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

NUTRITIONAL STATUS IN CHILEAN SCHOOL CHILDREN ACCORDING TO NCHS AND WHO 2007 REFERENCE

Abstract

Background: **In 2007, WHO published a new reference for assessing the nutritional status of children and adolescents aged 5 to 19 years, including body mass index (BMI) by sex and age.**

Objective: **To compare the nutritional assessment by BMI in schoolchildren and adolescents using the actual Chilean Ministry of Health norm (NCHS) and the new WHO reference 2007.**

Material and methods: **Retrospective cohort study of 117,745 newborns, with nutritional assessment on first year of basic education (1997) and later in high education (2005). We analyzed the nutritional status according to BMI for age in relation to the NCHS references and WHO 2007, in standard deviations (SD) and percentiles. We analyzed the agreement between the different references with the Kappa index.**

Results: **There were small differences in the nutritional classification in first grade (6,4 ± 0,3 years) between the three references. Underweight prevalence was slightly higher with both WHO references, overweight with WHO in standard deviation and obesity with WHO percentiles, at first grade of high school (14,4 ± 0,3 years). The main difference was in relation to classification of obesity (≥ percentile 95), where 43,9% of obese by WHO percentiles were considered overweight with NCHS (87,3% concordance Kappa 0,75).**

Conclusions: **The diagnostic concordance between the three criteria was the order of 90%. There are some differences between NCHS and WHO, and between both WHO reference, depending on the cutoff point used. The adoption of one or other reference should depend on the biological hazards associated with it.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:1-6)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5450

Key words: *NCHS. WHO. BMI. Obesity. Chile.*

Introducción

Diversos países utilizan las tablas de referencia del National Center for Health Statistics (NCHS) de Estados Unidos, para evaluar el estado nutricional en niños y adolescentes. Las tablas originales del 1977 se basaron en un estudio longitudinal en menores de 18 años, las que fueron posteriormente complementadas con información derivada del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Ello permitió actualizar las tablas en los menores de 6 años, las que fueron publicadas en el año 2000, con el respaldo de la Organización Mundial de la Salud[1,2].

El año 2006 la OMS publicó una nueva referencia de crecimiento para menores de 5 años, basada en un estudio multicéntrico en seis países, con un enfoque prescriptivo y no descriptivo. En lugar de describir cómo crecen los niños en un momento y espacio determinado, se procuró describir cómo era su crecimiento en condiciones ideales de alimentación, ambiente y atención de salud, lo que presenta evidentes ventajas respecto a las tablas de NCHS[3,4].

La nueva referencia de la OMS determinó la necesidad de revisar el criterio de evaluación nutricional en escolares y adolescentes. Un grupo de expertos concluyó que era muy difícil realizar un estudio con similares características al de los menores de 5 años. Propuso como una alternativa utilizar datos de estudios anteriores, previa discusión de los criterios de selección para hacer un análisis conjunto. Se identificaron 115 estudios en 45 países, de los cuales solo 34 cumplían con los criterios de inclusión propuestos. Se observó gran heterogeneidad en los tamaños de muestra, categorías de edad, nivel socioeconómico, entre otras variables, lo que hacia difícil un análisis integrado[5-7].

En base a estos antecedentes se decidió actualizar la tabla NCHS para los niños de 5 a 19 años, complementando la muestra original con datos de la OMS 2006, para suavizar la transición entre ambas referencias a los 5 años de edad. La fusión de los dos conjuntos de datos proporcionó una transición suave de la talla para la edad, peso para la edad e IMC para la edad, con una diferencia de IMC entre ambas curvas menor de 0,1 kg/m^2 en todos los percentiles a los 5 años de edad[8].

A los 19 años, los nuevos valores del IMC también son similares al punto de corte del sobrepeso y obesidad en adultos: +1 desviación estándar (DE) corresponde a IMC 25,4 y 25,0 kg/m^2 para hombres y mujeres respectivamente y +2 DE a IMC 29,7 kg/m^2 en ambos sexos, muy similar criterio utilizado para el diagnóstico de obesidad en adultos (≥ 30,0 kg/m^2)[9].

El Chile, el Ministerio de Salud adoptó el 2007 la referencia OMS para la evaluación nutricional de menores de 5 años, aunque se ha continuado utilizando la referencia NCHS en el grupo de 6 a 18 años[10]. Diversos grupos técnicos han planteado la necesidad de evaluar si es recomendable cambiar la referencia NCHS por la OMS 2007 en ese grupo de edad. El propósito de este estudio es hacer un análisis comparativo de la evaluación nutricional en escolares y adolescentes utilizando la actual norma del MINSAL (NCHS) y la nueva referencia OMS.

Material y método

Fuente de información

La información se obtuvo de las bases de datos que genera anualmente la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) cuando evalúa el estado nutricional en niños que asisten a más de 6.100 Escuelas Públicas y Subvencionadas de todo el país. La población estudiada corresponde a una cohorte retrospectiva de recién nacidos del año 1990 y 1991, cuyos datos antropométricos fueron obtenidos al ingresar a educación básica (1997) y posteriormente en los mismos niños cuando ingresaron a enseñanza media (2005). En total se evaluaron 117.745 estudiantes en ambos períodos de tiempo (56.737 varones y 61.008 mujeres), cuyas características han sido descritas en publicaciones previas[11,12].

Variables

Las variables analizadas fueron sexo, edad, peso y talla, a partir de las cuales se determinó el IMC (kg/m^2), que fue clasificado según las referencias NCHS 1977 y OMS 2007. En este último caso se determinó el estado nutricional considerando tanto los puntos de corte con desviaciones estándar (DE) como con percentiles, según los siguientes criterios:

- Referencia NCHS 1977. De acuerdo a la "Norma Técnica de Evaluación Nutricional del niño de 6 a 18 años" del Ministerio de Salud se consideró: bajo peso IMC < percentil 10; normal entre p10 y p84; sobrepeso entre p85 y p94 y obesidad ≥ p95[10].
- Referencia OMS 2007 en desviaciones estándar: bajo peso IMC < -1 DE; normal entre -1,0 y + 0,9 DE; sobrepeso +1,0 a +1,9 DE y obesidad ≥ + 2,0 DE[13].
- Referencia OMS 2007 en percentiles: bajo peso IMC < p15; normal entre percentil 15 y 84; sobrepeso entre el p85 y 94 y obesidad ≥ p95. Adicionalmente se analizaron los datos considerando el bajo peso como < percentil 5[13].

Determinación del estado nutricional

Para evaluar el estado nutricional según OMS con desviaciones estándar se utilizó el software de la OMS Anthro Plus[13]. En los otros dos casos se elaboró un programa específico para ser utilizado en el programa STATA versión 9, utilizando los puntos de corte definidos previamente.

Tabla I
Características antropométricas en escolares de primer año básico y primero medio según sexo

	Primer año básico			*Primer año medio*		
	Hombres n = 56.737 X ± DE	*Mujeres n = 61.008 X ± DE*	*p***	*Hombres n = 56.715 X ± DE*	*Mujeres n = 60.952 X ± DE*	*p***
Edad meses	76,6 ± 4,0	76,5 ± 4,0	< 0,01	172,4 ± 3,9	172,2 ± 3,8	< 0,01
Peso kg	23,2 ± 3,9	22,8 ± 4,0	< 0,01	56,9 ± 10,4	54,4 ± 9,3	< 0,01
Talla cm	117,7 ± 5,3	116,9 ± 5,3	< 0,01	163,8 ± 7,7	157,8 ± 6,0	< 0,01
IMC	16,7 ± 2,2	16,7 ± 2,3	< 0,01	21,1 ± 3,3	21,8 ± 3,4	< 0,01
Peso_edad*	0,5 ± 1,1	0,4 ± 1,0	< 0,01	ND***	ND***	
Talla_edad*	- 0,1 ± 1,0	-0,1 ± 1,0	< 0,01	- 0,2 ± 1,0	-0,4 ± 0,9	< 0,01
IMC *	0,7 ± 1,3	0,6 ± 1,2	< 0,01	0,5 ± 1,1	0,5 ± 1,0	NS

*Puntaje Z en relación a la referencia OMS.
**Test de anova.
***ND = No disponible.

Análisis estadísticos

Se analizaron promedio y DE estándar en las variables continuas con distribución normal y distribución de frecuencia en las variables categóricas. Para la comparación entre los grupos de utilizó prueba de anova de muestras independientes en las variables continuas y χ^2 en las variables categóricas, considerando significativo $p < 0,05$. Para comparar el estado nutricional según los diferentes criterios de clasificación nutricional se analizó la concordancia y el índice Kappa, considerándose una buena concordancia un valor ≥ 0,80.

Tabla II
Estado nutricional según IMC en primer año básico y primero medio en base a las referencias OMS 2007 y NCHS

Estado Nutricional Primero básico	*OMS DE %*	*OMS percentiles %*	*NCHS percentiles %*
Bajo peso	8,1	6,9	6,3
Normal	54,2	60,6	58,7
Sobrepeso	24,6	18,3	20,0
Obesidad	13,1	14,2	15,0
Total	**100,0**	**100,0**	**100,0**

χ^2 OMS DE vs NCHS $p < 0,001$; OMS DE vs OMS percentiles $p < 0,001$.

Primero Medio	*OMS DE %*	*OMS percentiles %*	*NCHS percentiles %*
Bajo peso	7,2	7,1	3,5
Normal	61,8	63,7	70,8
Sobrepeso	24,4	16,8	18,7
Obesidad	6,6	12,5	7,0
Total	**100,0**	**100,0**	**100,0**

χ^2 OMS DE *vs* NCHS $p < 0,001$; OMS DE *vs* OMS percentiles $p < 0,001$.

Resultados

El grupo estudiado tenía una edad promedio de 6,4 ± 0,3 años al iniciar la educación básica y 14,4 ± 0,3 años al ingresar a educación media y sus principales características antropométricas según sexo, se muestran en la tabla I. La relación talla para la edad se encuentra levemente bajo la mediana en ambos grupos, siendo algo menor en niñas en primer año básico y en el grupo de mayor edad. El IMC para la edad se encuentra 0,5 a 0,7 DE sobre la mediana, lo que explica una prevalencia relativamente alta de sobrepeso y obesidad. Aún cuando las diferencias de las distintas variables fueron relativamente pequeñas en función del sexo, prácticamente todas ellas son estadísticamente significativas por el gran tamaño de muestra estudiado.

La comparación del estado nutricional según IMC con los tres criterios estudiados se presenta en la tabla II, destacando que en primer año básico no existen grandes diferencias entre NCHS y OMS percentiles. Las diferencias son algo mayores cuando se compara OMS en DE con NCHS, por mayor prevalencia de bajo peso y sobrepeso con la referencia OMS. Si el punto de corte para el diagnostico de bajo peso con la referencia OMS fuera el percentil 5, la prevalencia disminuye a menos de la mitad.

La situación es relativamente similar en primero medio, aunque destaca mayor prevalencia de bajo peso con las dos referencias OMS, mayor prevalencia de sobrepeso con OMS DE y un aumento importante de la prevalencia de obesidad con OMS percentiles. En cambio no existen grandes diferencias en la prevalencia de obesidad entre OMS DE y NCHS.

La concordancia diagnóstica entre los tres criterios es relativamente alta, superando el 92% en los niños de primero básico, con un índice Kappa superior a 0,9 (tabla III). Las mayores diferencias se deben a que un porcentaje de los niños de bajo peso (7 al 22%) son considerados normales con alguno de los otros criterios utilizados y que una fracción de los niños con sobre-

Tabla III
Concordancia diagnóstica entre las referencias NCHS y OMS en escolares de primer año básico

OMS DE	*Clasificación según NCHS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	77,9	22,1	–	–	100,0
Normal %	–	99,9	0,1	–	100,0
Sobrepeso %	–	11,1	81,4	7,5	100,0
Obeso %	–	–	–	100,0	100,0
Kappa	Concordancia 93,6% Kappa 0,89 p < 0,001				
OMS DE	*OMS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	84,3	15,7	–	–	100,0
Normal %	–	100,0	–	–	100,0
Sobrepeso %	–	20,9	74,5	4,6	100,0
Obeso %	–	–	0,4	99,6	100,0
Kappa	Concordancia 92,4% Kappa 0,87 p < 0,001				
OMS perc.	*NCHS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	92,3	7,7	–	–	100,0
Normal %	–	95,9	4,1	–	100,0
Sobrepeso %	–	–	95,8	4,2	100,0
Obeso %	–	–	–	100,0	100,0
Kappa	Concordancia 96,2% Kappa 0,94 p < 0,001				

peso, pueden ser evaluados como normales u obesos, según la referencia utilizada.

En alumnos de primer año de enseñanza media la tendencia es similar, aunque la concordancia diagnóstica y el índice Kappa son algo menores (tabla IV). Nuevamente una proporción de niños de bajo peso o con sobrepeso pasan a considerarse normales, según la referencia utilizada. Sin embargo la principal diferencia está en la clasificación de obesidad según la referencia OMS percentiles y NCHS percentiles, donde cerca de la mitad de los niños cambia de diagnóstico.

Discusión

Un problema complejo a definir es si las tablas que se utilizan para evaluar crecimiento y estado nutricional constituyen solo una "referencia" de comparación o un "patrón de normalidad", una "meta a alcanzar". Esta segunda opción es lo que se planteó con la nueva referencia OMS en menores de 5 años, describiendo el crecimiento en condiciones adecuadas de alimentación, ambiente y cuidados de salud. Lo ideal es establecer los rangos de normalidad no solo en base a una distribución estadística, sino en función de los riesgos biológicos asociados a los distintos puntos de corte para cada categoría de clasificación nutricional[14,15].

La evidencia internacional demuestra que un mayor valor de IMC se asocia con mayor riesgo de diabetes[16,17] y de síndrome metabólico en escolares y adolescentes[18-20]. Esta misma asociación ha sido encontrada en estudios nacionales, donde se ha destacado además la importancia de un aumento de la masa grasa[21,22]. Es importante entonces identificar los puntos de cortes del IMC que se asocian con un mayor riesgo metabólico, ya sea para prevenir un aumento excesivo de peso o intervenir precozmente cuando sea necesario.

La nueva referencia OMS en escolares tiene la ventaja de haberse complementado con datos más recientes, de haberse utilizado mejores métodos estadísticos para seleccionar los modelos (transformación de potencia Box-Cox exponencial) y que se suavizó la transición de la talla para la edad y del IMC tanto a los 5 como a los 19 años. De este modo se evitan cambios importantes del estado nutricional solo por un cambio en la edad. Otra probable ventaja es que posiblemente será ampliamente utilizada a nivel internacional, lo que facilita la comparación entre los países.

Una limitante de esta nueva propuesta, que también se aplica a la referencia NCHS, es que no fue construida en función de los riesgos biológicos asociados. Para responder hasta pregunta se necesitaría un estudio multicéntrico en una importante cohorte de niños, lo cual es muy difícil de realizar.

Tabla IV
Concordancia diagnóstica entre las diferentes referencias en escolares de primero medio

OMS DE	*Clasificación según NCHS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	49,1	50,9	–	–	100,0
Normal %	–	100,0	–	–	100,0
Sobrepeso %		22,0	76,3	1,7	100,0
Obeso %			0,9	99,1	100,0
Kappa	Concordancia 90,5% Kappa 0,81 p < 0,001				
OMS DE	*OMS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	94,9	5,1	–	–	100,0
Normal %	0,3	99,7	–	–	100,0
Sobrepeso %	–	7,3	68,8	23,9	100,0
Obeso %	–	–	–	100,0	100,0
Kappa	Concordancia 91,8% Kappa 0,85 p < 0,001				
OMS perc.	*NCHS percentiles*				*Total %*
	Bajo peso	*Normal*	*Sobrepeso*	*Obeso*	
Bajo peso %	50,4	49,6	–	–	100,0
Normal %	–	99,9	0,1	–	100,0
Sobrepeso %	–	21,9	78,1	–	100,0
Obeso %	–	–	43,9	56,1	100,0
Kappa	Concordancia 87,3% Kappa 0,75 p < 0,001				

Los resultados de este estudio demuestran que no hubo importantes diferencias en el estado nutricional a los 6 años de edad, lo que se explica por que las nuevas curvas fueron ajustadas para suavizar la transición. Tampoco hubo grandes diferencias a los 14 años entre NCHS y OMS en desviaciones estándar, salvo mayor prevalencia de sobrepeso con este último criterio, lo que concuerda con otros estudios recientes[23,24].

Sin embargo estos resultados no pueden generalizarse, ya que pueden ser bastante diferentes dependiendo de la edad estudiada, sexo, puntos de corte que se utilicen y si el análisis se centra fundamentalmente en la desnutrición aguda, desnutrición crónica u obesidad[25,26].

Sorprendentemente las mayores diferencias se observaron dentro de la misma referencia OMS, con el doble de prevalencia de obesidad en adolescentes al utilizar el percentil 95 en vez de ≥ 2 DE como criterio diagnostico. El dilema no es solo decidir si se utiliza o no la nueva referencia OMS, sino cual de ellas sería la más adecuada. La decisión debiera estar basada en el riesgo biológico, pero no se disponen elementos suficientes para definirlo. Un elemento a favor de las DE es que el programa Anthro Plus clasifica el estado nutricional según esta variable, lo que facilita el análisis a nivel individual y colectivo. Probablemente la respuesta debiera considerar también la capacidad de respuesta del sistema de salud, ya que no se justifica hacer un diagnóstico, si este no va asociado a la intervención respectiva.

Lo ideal es que la decisión final sobre que referencia y que puntos de corte utilizar sea el producto de una mesa de trabajo que integre a organismos de gobierno, académicos y sociedades científicas vinculadas con el tema, para lograr un consenso técnico que sea posteriormente una norma nacional. Esa es una tarea pendiente en la mayor parte de nuestros países.

Referencias

1. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11* 2002; 246: 1-190.
2. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60.
3. Borghi E, de Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, Van Buuren S et al. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med* 2006; 25: 247-65.

4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 7-15.
5. Wang Y, Moreno LA, Caballero B, Cole TJ. Limitations of the current world health organization growth references for children and adolescents. *Food Nutr Bull* 2006; 27 (4 Suppl. Growth Standard): S175-88.
6. Butte NF, Garza C, De Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr* 2007; 137: 153-7.
7. Seidell JC, Doak CM, De Munter JS, Kuijper LD, Zonneveld C. Cross-sectional growth references and implications for the development of an international growth standard for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull* 2006; 27 (4 Suppl. Growth Standard): S189-98.
8. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida Ch, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660-667.
9. De 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: 144-8.
10. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Evaluación Nutricional de Niños y Niñas de 6 a 18 años, 2ª Edición 2007. http://www.redsalud.gov.cl/archivos/alimentosynutricion/estrategiaintervencion/NormaEvNut6a18anos.pdf
11. Loaíza S, Coustasse A, Urrutia-Rojas X, Atalah E. Birth weight and obesity risk at first grade in a cohort of Chilean children. *Nutr Hosp* 2011; 26: 228-233.
12. Loaiza S, Taibo M, Cornejo A, Atalah E. Evolución del estado nutricional en una cohorte de escolares chilenos: ¿un cambio real o ficticio? *Rev Méd Chil* 2009; 137: 1449-56.
13. World Health Organization. AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2011. From: http://www.who.int/childgrowth/software/en/
14. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Ped Obesity* 2010; 5: 458-460.
15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320 (7244): 1240-3.
16. Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S166-70.
17. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2011; 28: 10-8.
18. Liu W, Lin R, Liu A, Du L, Chen Q. Prevalence and association between obesity and metabolic syndrome among Chinese elementary school children: a school-based survey. *BMC Public Health* 2010; 10: 780.
19. Park J, Hilmers DC, Mendoza JA, Stuff JE, Liu Y, Nicklas TA. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years: comparison between the United States and Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25 :75-82.
20. Hirschler V, Oestreicher K, Maccallini G, Aranda C. Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clin Biochem* 2010; 43: 435-41.
21. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, Ceballos X, Gattas V, Lera L, Albala C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 174-181.
22. Burrows R, Leiva L, Burgueño M, Maggi A, Giadrosic V, Díaz E, Lera L et al. Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1417-1426.
23. Shields M, Tremblay MS. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *Int J Pediatr Obes* 2010; 5: 265-73.
24. Stigler MH, Arora M, Dhavan P, Tripathy V, Shrivastav R, Reddy KS, Perry CL. Measuring obesity among school-aged youth in India: a comparison of three growth references. *Indian Pediatr* 2011; 48: 105-10.
25. Rousham EK, Roschnik N, Baylon MA, Bobrow EA, Burkhanova M, Campion MG, Adle-Chua T et al. A comparison of the National Center for Health Statistics and new World Health Organization growth references for school-age children and adolescents with the use of data from 11 low-income countries. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 571-7.
26. Bovet P, Kizirian N, Madeleine G, Blössner M, Chiolero A. Prevalence of thinness in children and adolescents in the Seychelles: comparison of two international growth references. *Nutr J* 2011; 10: 65-71.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):7-12
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso

M.ª Cortés-Berdonces[1], A. García Martín[1] y M. León Sanz[2]

[1]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. [2]Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Introducción: **La anemia es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes críticos y quirúrgicos. Habitualmente se trata con transfusión de sangre alogénica (TSA), la cuál está relacionada con aumento de la morbimortalidad, por lo que se plantea la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la anemia grave.**

Objetivos: **Valorar la posible utilidad de la terapia con hierro intravenoso en pacientes con enfermedad crítica o quirúrgica que presentan anemia.**

Métodos: **Revisión de los trabajos publicados con hierro intravenoso en este tipo de pacientes. Búsqueda en la base de datos Medline (www.ncvi.nlm.nih.gov) y búsqueda manual.**

Resultado y discusión: **El tratamiento con hierro intravenoso no es suficiente para tratar la anemia del paciente crítico. Su asociación a eritropoyetina sí puede tener un efecto sobre la tasa de transfusiones aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. En cirugía digestiva o traumatológica no hay evidencia que apoye el tratamiento sistemático pericirugía con hierro intravenoso, pudiendo encontrarse beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina. La utilización de hierro intravenoso solo o asociado a EPO en el postoperatorio no ha demostrado ser útil para una corrección rápida de la anemia, disminuir la estancia hospitalaria ni disminuir la mortalidad.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:7-12)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5336

Palabras clave: *Anemia. Hierro. Infusión intravenosa. Pacientes críticos. Cirugía.*

ANEMIA IN CRITICALLY ILL AND SURGICAL PATIENT; TREATMENT WITH INTRAVENOUS IRON

Abstract

Background: **Anemia is a common condition among surgical and critically ill patients and it is usually treated with allogenic blood transfusion (ABT). As ABT is associated with increased morbidity and mortality, alternative therapies for anemia in these patients are actively investigated.**

Objectives: **To asses the potential usefulness of intravenous iron therapy in critically-ill or surgical patients with anemia.**

Methods: **Review of published papers with intravenous iron in these patients. Bibliographical search on database Medline (www.ncvi.nlm.nih.gov).**

Results and discussion: **Treatment with intravenous iron is not sufficient to treat the anemia of critically ill patients. Its association with erythropoietin (EPO) may have an effect on the rate of ABT, but it has not been shown to improve morbidity, mortality or length of hospital stay. In gastrointestinal or trauma surgery there is no evidence to support the routine preoperative treatment with intravenous iron, although it may be beneficial when it is used with erythropoietin. Intravenous iron alone or in combination with EPO in the postoperative period has not been proved useful for rapid correction of anemia, reduction of hospital stay or mortality.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:7-12)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5336

Key words: *Anemia. Iron. Intravenous infusions. Critical illness. Surgery.*

Correspondencia: María Cortés-Berdonces.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario San Cecilio.
Avda. Dr. Oloriz, 16.
18012 Granada. España.
E-mail: mcberdonces@hotmail.com

Recibido: 7-VI-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Abreviaturas

TSA: Transfusión de sangre alogénica.
i.v.: Intravenoso.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
Hb: Hemoglobina.
TNF: Factor de necrosis tumoral.
INF gamma: Interferón gamma.
IL1: Interleucina 1.
rHuEPO: Eritropoyetina humana recombinante.
Fe: Hierro.
sc: Subcutánea.

Introducción

La anemia es la anomalía hematológica y analítica más frecuente entre los pacientes críticos y quirúrgicos. Es frecuente que muchos de estos enfermos sean tratados con transfusión de sangre alogénica (TSA), pero ésta no está exenta de efectos secundarios. Por ese motivo, se buscan tratamientos alternativos que puedan prevenir y tratar la anemia en el paciente quirúrgico y en el enfermo crítico. Entre otras opciones, la administración de hierro intravenoso (i.v.) ha sido objeto de numerosos estudios recientes que merecen ser revisados.

En el estudio CRIT fue recogida una prevalencia de anemia al ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del 30%. La mitad de los pacientes que tenían una Hemoglobina (Hb) mayor de 12 g/dl al ingreso, presentaban a las 48 horas una Hb menor a 10 g/dl. Al alta, hasta un 90% de los pacientes críticos presentan anemia permaneciendo ésta durante el ingreso en el hospital[1]. En un estudio español se detectó una prevalencia de anemia del 76% de los pacientes ingresados en UCI (Hb < 12 g/dl)[2]. La prevalencia de anemia en cirugía es distinta según los estudios, por la definición de anemia y la variabilidad de procedimientos quirúrgicos, oscilando entre un 5% y un 75,8%[3].

Etiología de la anemia del paciente crítico y quirúrgico

La anemia del paciente crítico y quirúrgico presenta una etiología multifactorial. Podemos considerar las pérdidas de sangre por cirugía, hemorragias, traumatismos, extracciones sanguíneas repetidas, etc. Por otra parte, hay una inhibición de la eritropoyesis por efecto de citoquinas proinflamatorias (TNF, IFN gamma e IL1), hipoperfusión de la médula ósea y alteración en la producción de eritropoyetina. La hemólisis también interviene, mediante un mecanismo inmunológico (reacción a transfusiones) o no inmunológico (sepsis, que da lugar a diseritropoyesis y alteración de la membrana del hematíe; hiperesplenismo, hipertensión portal, etc). Junto con la disminución absoluta de hematíes, pueden acontecer fenómenos de hemodilución, frecuentes en el fallo renal agudo, insuficiencia cardiaca o tras la elevación de la volemia por excesiva administración de volumen, agravando el defecto celular. Puede haber también un déficit de folatos y vitamina B12, al igual que de cobre y zinc, aunque con menos frecuencia.

El déficit de hierro puede ser absoluto, por depleción de las reservas de hierro, o funcional, en el que pese a existir depósitos suficientes, éste mineral no se puede movilizar como sería necesario desde los macrófagos del sistema retículo endotelial a la médula ósea. Esto ocurre porque en la inflamación y en la sepsis se liberan citoquinas que aumentan la ferritina. Además la IL6 produce una elevación de la hepcidina, que inhibe la ferroportina 1, disminuyendo tanto la absorción intestinal de hierro como su liberación desde el macrófago y el hígado, quedando retenido y no disponible para la eritropoyesis.

Todos los factores enumerados pueden contribuir en la etiopatogenia de la anemia del paciente crítico y quirúrgico, aunque lo más frecuente son las pérdidas de sangre y la disminución de la eritropoyesis por mecanismos similares a la anemia de trastornos crónicos[4]. Los tests de laboratorio para investigar la deficiencia de hierro ayudan a establecer un correcto diagnóstico de la anemia y el estado deficitario de hierro (tabla I).

Tratamiento de la anemia

Se ha visto que la anemia moderada puede producir un efecto favorable en el paciente crítico al disminuir la viscosidad sanguínea y favorecer la microcirculación y la oxigenación celular. Sin embargo, la anemia grave ocasiona defectos en la oxigenación tisular, lo cual desempeña un papel importante en la patogenia del fallo multiorgánico y por tanto debe evitarse y/o tratarse. En pacientes quirúrgicos la anemia está relacionada con aumento de la morbimortalidad. Los posibles tratamientos son la transfusión de sangre alogénica y la estimulación de la eritropoyesis con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) y/o hierro intravenoso.

La TSA se utiliza para conseguir restaurar los niveles de hemoglobina de forma rápida y efectiva. Suele prescribirse cuando la hemoglobina desciende por debajo de un valor determinado según distintas estrategias. La estrategia transfusional liberal consiste en realizar TSA cuando la hemoglobina desciende por debajo de 10 g/dl, intentando mantener unos valores entre 10 y 12 g/dl. El incremento de las concentraciones de Hb mejoraría el aporte de oxígeno a los tejidos y así se optimizaría la función de los órganos[5]. Sin embargo, otros autores concluyen que una estrategia transfusional restrictiva resultaría al menos tan efectiva, si no superior, a una liberal en los pacientes críticos en normovolemia, optando por un umbral transfusional de 7 g/dl de Hb e intentando mantenerla entre 7 y 9 g/dl[6].

La TSA puede desencadenar una serie de efectos adversos que dan lugar a un aumento de la morbimortalidad en pacientes críticos. Los mecanismos princi-

Tabla I

	Déficit funcional Anemia T. Crónicos	*Déficit absoluto de hierro*	*Anemia de origen mixto*
Hierro	Descendido	Descendido	Descendido
Ferritina	Aumentada	Descendida	Normal
Transferrina	Descendida o N	Aumentada	Descendida
IST	Descendido	Descendido	Descendido
R. Soluble Transf.	Normal	Aumentado	Aumentado o N
PCR	Aumentada	Normal	Aumentada
Eritropoyetina	N o ligera elevada	Aumentada	Aumentada o N

Anemia T. Crónicos: Anemia Trastornos Crónicos; N: Normal; IST: Índice de Saturación Transferrina; R. Soluble Transf.: Receptor Soluble de la Transferrina; PCR: Proteína C Reactiva.

pales son por efecto inmunomodulador, producción de daño pulmonar agudo, sobrecarga circulatoria y alteraciones de la microcirculación. Por ello, se ha intentado encontrar una alternativa segura para el tratamiento de la anemia del paciente crítico y quirúrgico que facilite una rápida recuperación de la anemia grave. En este contexto se iniciaron estudios con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) y/o hierro intravenoso.

Como ya hemos comentado, los pacientes críticos y quirúrgicos presentan una eritropoyesis disminuida, por lo que se ha evaluado la efectividad de la administración de rHuEPO como alternativa a la TSA. La eritropoyetina recombinante, idéntica a la eritropoyetina humana endógena, actúa sobre los progenitores de la médula ósea como un factor de crecimiento y aumenta los valores de hemoglobina y hematocrito. Al estimular la eritropoyesis se incrementan las necesidades de hierro, por lo que aunque no haya una deficiencia de este, es conveniente darlo junto con la EPO para evitar un déficit funcional de hierro. La epoetina alfa y darbopoetina alfa se han usado de forma amplia para el tratamiento de la anemia por quimioterapia en pacientes con cáncer, pero hay una experiencia limitada en pacientes críticos y quirúrgicos. Los efectos adversos de la rHuEPO, recogidos en la ficha técnica por la Agencia Española de Medicamentos, incluyen aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos, pero ocurre tras meses o años de tratamiento subcutáneo en pacientes con insuficiencia renal crónica (1/10.000 casos por persona y año). Otros efectos adversos son aumento de la tensión arterial o empeoramiento de hipertensión preexistente, fenómenos trombóticos arteriales y venosos, y efectos de menor transcendencia clínica como síntomas gripales, cefaleas, artralgias, mialgias y fiebre, especialmente al comienzo del tratamiento. Las complicaciones tromboembólicas descritas en los ensayos clínicos realizados en pacientes críticos y quirúrgicos fueron sobre todo trombosis venosa profunda, que fue más frecuente entre los pacientes que recibían rHuEPO sin profilaxis antitrombótica, no encontrándose diferencias entre los que sí la recibían[7].

Existen distintas formulaciones de hierro intravenoso, hierro dextrano de alto y bajo peso molecular, hierro gluconato y hierro sacarosa. En España están comercializados los dos últimos. Se emplean para el tratamiento de la anemia crónica por déficit de hierro, utilizando una dosis calculada en función del peso, hemoglobina actual y la deseada en g/dl:

Déficit de Fe (mg) = peso (kg) x [(Hb deseada – Hb actual) x 2,4] sumando 500 mg para recuperar los depósitos.

Efectos adversos del hierro intravenoso

Los efectos secundarios clásicos producidos por los preparados de hierro parenteral son cefaleas, urticaria, dolor torácico, lumbalgia, sabor metálico, artromialgias, temblor, náuseas y vómitos, diarrea, epigastralgia, edemas periféricos, hipotensión y bradicardia, más propios del hierro dextrano que del hierro sacarosa utilizado actualmente.

Hay estudios que asocian el hierro con la infección. El hierro elemental es un factor de crecimiento para las bacterias y muchas de ellas expresan proteínas transportadoras que compiten con la transferrina. No está claramente demostrado, sin embargo, que haya un incremento significativo en el riesgo de infecciones con la administración de hierro intravenoso. Así, por ejemplo, en un estudio de Vychytill en pacientes en diálisis peritoneal, no se demostró un aumento de peritonitis en los pacientes que recibían tratamiento con hierro intravenoso comparado con los que no lo tenían[8]. El estudio EPIBACDIAL, realizado en 988 pacientes con fallo renal crónico en hemodiálisis, no observó relación entre la administración de hierro y bacteriemia[9]. Sin embargo, en una revisión de este estudio se encontró un aumento de la incidencia de bacteriemia en pacientes a los que se les administró altas dosis de hierro intravenoso, con elevada frecuencia y con rHuEPO[10]. En los estudios realizados hasta el momento los autores concluyen que debe emplearse con prudencia en pacientes con infección aguda y sobre todo en sépticos, lo cual no

es infrecuente en los ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

El hierro biológicamente activo tiene un papel en la inflamación y en el estrés oxidativo y se ha relacionado con la aceleración de la arteriosclerosis en pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica[11]. Hay muy poca evidencia de que la administración de hierro iv produzca efectos adversos en la supervivencia en estos pacientes en diálisis y no hay estudios de este tipo en otras poblaciones de pacientes, por lo que no podemos extrapolar estas conclusiones a pacientes críticos y quirúrgicos.

El riesgo de sobrecarga de hierro y acúmulo en los tejidos es alto cuando el paciente presenta una ferritina mayor de 600 ng/ml, y se ha visto que no existe eficacia terapéutica cuando la ferritina es superior a 500 ng/ml, por lo que no estaría recomendada su utilización[11].

Tratamiento en el paciente crítico

Se ha estudiado tanto el papel del hierro intravenoso como el de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia del paciente crítico. En 1999 Corwin et al. realizaron un estudio en 160 pacientes críticos con hematocrito menor del 38% y sin deficiencia de hierro, para evaluar rHuEPO frente a placebo en el tratamiento del déficit funcional de hierro. Encontraron una disminución significativa de las tasas de TSA cuando se usaba EPO 300 UI/kg/día subcutánea (sc)[12]. Posteriormente, los mismos autores realizan un ensayo clínico aleatorizado con 1.302 pacientes divididos en dos grupos, uno tratado con 40.000 UI/semana EPO sc y otro con placebo, hallando resultados similares con un descenso en las tasas de transfusión, pero sin cambios en la morbimortalidad[13]. Otros autores obtuvieron el mismo efecto positivo sobre los parámetros hematológicos en estudios posteriores, aunque tampoco demostraron beneficios en cuanto a morbi-mortalidad[14,15]. En todos los casos la terapia con EPO se suplementó con hierro bien por vía oral o intravenosa.

En otro ensayo clínico se evaluó la respuesta eritropoyética y las necesidades transfusionales de 36 pacientes de UCI aleatorizados a recibir tratamiento con ácido fólico 1 mg diario, ácido fólico más 29 mg de hierro sacarosa intravenoso diario durante 14 días, o lo anterior más epoetina alfa (300 UI/kg) subcutánea los días 1, 3, 5, 7 y 9 del ingreso. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con ácido fólico y éste más hierro intravenoso. Los parámetros analíticos demostraron un aumento de la eritropoyesis en los pacientes tratados con ácido fólico + hierro intravenoso + EPO, aunque esto no se tradujo en una reducción de las necesidades transfusionales ni una mejoría de los valores de Hb al alta en ninguno de los tres grupos[16]. No hay estudios diseñados para comparar directamente la utilización de hierro intravenoso frente a placebo en anemia del paciente crítico.

Por tanto, con los datos actuales, no parece que el tratamiento con hierro intravenoso sea suficiente para tratar la anemia del paciente crítico. Su asociación con eritropoyetina sí puede tener un efecto aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. Serían necesarios estudios de coste-efectividad. Actualmente el tratamiento con eritropoyetina no tiene indicación aprobada en pacientes críticos.

Tratamiento en el paciente quirúrgico

1. *Tratamiento de la anemia preoperatoria y prevención de la postoperatoria:* La anemia perioperatoria está relacionada con un aumento de la mortalidad y la morbilidad en pacientes quirúrgicos[3]. La anemia en el preoperatorio es uno de los factores más importantes para predecir la necesidad de realizar TSA durante la cirugía junto con la edad y las pérdidas de sangre durante la intervención. Existen estudios en cirugía traumatológica y en cirugía digestiva sobre el tratamiento de la anemia precirugía y la prevención de ésta en pacientes no anémicos.

a) *Cirugía Digestiva:* Dos ensayos clínicos aleatoriazados, realizados en pacientes con carcinoma gastrointestinal que iban a ser intervenidos, evaluaron la utilidad del hierro iv frente a hierro iv más EPO para evitar la anemia postoperatoria y reducir las necesidades transfusionales. En el primero de ellos 5 pacientes recibieron rHuEPO 200 UI/kg/día junto con pirofosfato férrico intravenoso 40 mg/día, 7 días antes de la intervención y en los 14 días postoperatorios, y otros 5 pacientes sólo recibieron pirofosfato férrico intravenoso en la misma dosis. Se midieron la concentración de Hb y el recuento celular tras la cirugía. Se observó mejoría de estos parámetros en el grupo que recibió rHuEPO. La conclusión es que la utilización de rHuEPO antes y después de la operación previene la anemia postoperatoria, de este modo se podría reducir la necesidad de TSA, no encontrándose el mismo beneficio cuando se utiliza hierro intravenoso solo. No obstante, conviene precisar que la necesidad de TSA no fue medida específicamente[17]. En el segundo ensayo, 31 pacientes con anemia leve recibieron rHuEPO subcutánea (300 UI/kg al día) más hierro sacarosa intravenoso (100 mg/día) y 32 pacientes recibieron placebo más hierro intravenoso (misma dosis), durante al menos siete días antes y siete después de la operación. Los pacientes tratados con eritropoyetina recibieron menos transfusiones (intraoperatorias: 29% *vs* 59,3%; postoperatorias: 3,2% *vs* 28%) y la hemogobina, hematocrito y recuento reticulocitario tras la cirugía fueron mayores en los tratados con EPO más hierro intravenoso que en los tratados sólo con hierro. Por tanto, los autores concluían que los pacientes con cáncer gastrointestinal y anemia leve se benefician del tratamiento perioperatorio con eritropoyetina más hierro en lo que respecta al estímulo de la eritropoyesis y reducción del número de transfusiones sanguíneas[18]. En 2009 se publicó un ensayo clí-

nico aleatorizado, con 60 pacientes, 18 de ellos con anemia, con cáncer colo-rectal que iban a ser sometidos a cirugía. Treinta y cuatro pacientes recibieron hierro sacarosa 600 mg iv en dos dosis separadas al menos 24 horas, 14 días antes de la cirugía, y los 26 restantes recibieron placebo. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al cambio en la Hb, ni en el número de transfusiones recibidas. Tampoco se encontraron diferencias cuando se seleccionaba el subgrupo de pacientes que presentaban anemia previa a la cirugía, aunque los autores reconocen que el análisis por subgrupos no tiene buena potencia estadística por tener un número pequeño de pacientes[19]. Por tanto, no hay evidencia en cirugía digestiva que apoye el tratamiento previo con hierro intravenoso para disminuir las TSA y evitar la anemia tras la operación, encontrándose beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina.

b) *Cirugía Traumatológica:* Resultados similares se han obtenido en cirugía traumatológica. En 2004 se publicaron los resultados de un estudio cuasi-experimental en el que se trató preoperatoriamente a un grupo de 23 pacientes ancianos con fractura de cadera con hierro sacarosa intravenoso, comparándolo con 104 pacientes de las mismas características que no recibieron tratamiento. En este estudio se observó una menor tasa de TSA en el grupo tratado (39,1% *vs* 56,7%) y una mayor hemoglobina a las 48 horas de la cirugía (10,2 *vs* 9,6 g/dl) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias significativas en la estancia media hospitalaria[20]. El mismo grupo encontró resultados similares en un estudio posterior en el que también se hallaron diferencias en la tasa de TSA sin llegar a ser significativas[21]. En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente se compararon resultados entre un grupo de 100 pacientes sin anemia con fractura de cadera tratados con Fe iv desde el ingreso frente a un segundo grupo de 100 pacientes que recibieron tratamiento convencional; no hubo diferencias en el porcentaje de transfusiones ni en el número de concentrados de hematíes, tampoco entre los objetivos secundarios que incluían morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria[22]. Por otro lado se ha visto en pacientes anémicos con fractura de cadera, tratados con un protocolo de transfusión restrictivo (< 8 g/dl) y hierro intravenoso en el perioperatorio, la administración preoperatoria de EPO se asoció con mayor reducción de la tasa de TSA que la encontrada en los que no recibían eritropoyetina (60% *vs* 42%, p = 0,013), sin observar aumento de las complicaciones postoperatorias ni de la tasa de mortalidad a 30 días con la administración de rHuEPO[23].

Por tanto, al igual que en el caso de la cirugía digestiva parece que no existe un beneficio del tratamiento con hierro intravenoso perioperatorio para reducir la tasa de TSA, encontrándose éste cuando se realiza el tratamiento junto con EPO.

2. *Tratamiento de la anemia postoperatoria:* Centrándonos en el tratamiento de la anemia secundaria a la cirugía, no existen guías en la literatura sobre el uso de hierro para ésta. La utilización de hierro vía oral no consigue una mejor corrección de la anemia, ni disminuir la estancia hospitalaria, ni mejorar la mortalidad a un año[24,25]. En cuanto al hierro iv y la eritropoyetina, en una ensayo clínico doble ciego con 38 pacientes de cirugía cardiaca o traumatológica aleatoriazados a tres grupos, control, hierro iv solo (200 mg fe sacarosa los días 1, 2 y 3) o hierro iv más rHuEPO (600 UI/kg el día 1 y 3 del postoperatorio), ni el tratamiento precoz con hierro iv ni en combinación con EPO aceleró la recuperación de la anemia postoperatoria[26]. Los resultados coinciden con otro ensayo clínico de similar diseño realizado en pacientes de cirugía cardiaca[27].

Conclusión

La anemia es común entre los pacientes críticos y quirúrgicos, sobre todo por déficit absoluto y funcional de hierro junto con otras causas menos frecuentes. La transfusión de sangre alogénica está relacionada con aumento de la morbimortalidad, por lo que se plantea la búsqueda de alternativas para el tratamiento de la anemia grave. El tratamiento con hierro intravenoso no es suficiente para tratar la anemia del paciente crítico, en el que además existe un descenso en la eritropoyesis. Su asociación a eritropoyetina sí puede tener un efecto sobre la tasa de transfusiones sanguíneas aunque no se ha demostrado que mejore la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria. Además, actualmente el tratamiento con eritropoyetina no tiene indicación aprobada en pacientes críticos. En cirugía digestiva o traumatológica no hay evidencia que apoye el tratamiento sistemático pericirugía con hierro intravenoso para disminuir las TSA y evitar la anemia tras la operación, pudiendo encontrarse beneficio cuando se utiliza junto con eritropoyetina. La utilización de hierro intravenoso solo o asociado a EPO en el postoperatorio no ha demostrado ser útil para una corrección rápida de la anemia, disminuir la estancia hospitalaria ni disminuir la mortalidad.

Referencias

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill. Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32 (1): 39-52.
2. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA y Ramírez G. Metabolismo del hierro, inflamación y anemia en pacientes en estado crítico: Un estudio transversal. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2): 115-20.
3. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 7A): 58-69.
4. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31 (7): 388-98.
5. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288 (12): 1499-507.

6. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340 (6): 409-17.
7. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *New Engl J Med* 2007; 357: 965-76.
8. Vychytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 1999; 55: S71-8.
9. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
10. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 457-61.
11. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl. 2): 99-106.
12. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, doubled blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27: 2346-50.
13. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2827-35.
14. Georgopoulos D, Matamis D, Routsi C, Michalopoulos A, Maggina N, Dimopoulos G et al. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study. *Crit Care* 2005; 9: R508-15.
15. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 2310-6.
16. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 2773-8.
17. Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia after gastrectomy: a pilot study. *Eur J Surg* 1995; 161 (1): 29-33.
18. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros M, Konstadoulakis MM et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003; 237 (3): 417-21.
19. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009; 96 (10): 1122-8.
20. Cuenca J, García JA, Martínez AA, Solano VM, Modrego FJ. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (8): 281-5.
21. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125 (5): 342-7.
22. Serrano-Trenas JA, Font Ugalde P, Muñoz Cabello L, Castro Chofles L, Serrano Lázaro P, Carpintero Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion* 2011; 51 (1): 97-104.
23. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang* 2009; 97 (3): 260-7.
24. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 (2): 265-69.
25. Zaueber NP, Zauber AG, Gordon FJ, Tillis AC, Leeds HC, Berman E et al. Iron supplementation after femoral head replacement for patients with normal iron stores. *JAMA* 1992; 267 (4): 525-7.
26. Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, Salpeter MJ, Quirt I, Yau TM. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anesth* 2006; 53 (1): 11-9.
27. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yazigi AG, Haddad FA, Hayek GM et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18 (1): 59-63.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):13-21
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Suplementación con ácido fólico y prevención de recurrencia de adenomas colorrectales; revisión sistemática

C. Castillo-Lancellotti[1], J. A. Tur Marí[1] y R. Uauy Dagach[2]

[1]Grup de Recerca en Nutrició Comunitária i Estrès Oxidatiu. Dept. de Biología Fonamental i Ciéncies de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. España. [2]Unidad de Salud Pública y Nutrición. Laboratorio de Epidemiologia Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Resumen

Antecedentes: **Estudios observacionales muestran que los niveles de folatos podrían estar asociados con el desarrollo de adenomas y cáncer colorrectal, sugiriendo que la suplementación de ácido fólico podría tener un efecto preventivo.**

Objetivo: **Revisar sistemáticamente la evidencia científica proveniente de estudios clínicos randomizados con placebo y controlados que permitan conocer los efectos de la suplementación del ácido fólico sobre la recurrencia de adenomas colorrectales.**

Material y método: **Revisión sistemática en Medline, vía Pubmed de estudios clínicos randomizados, con placebo y controlados a doble ciego y sus referencias, que evaluen específicamente el efecto de la suplementación de ácido sobre la recurrencia de adenomas colorrectales.**

Resultados: **Siete estudios clínicos randomizados que cumplían los criterios de inclusión fueron seleccionados y evaluados.**

Conclusión: **Los estudios seleccionados no permiten concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto beneficioso sobre la recurrencia de adenomas colorrectales. Se observa en algunos estudios diferencias de riesgo según tipo de folatos que sugieren revisar los criterios y niveles de suplementación en algunos subgrupos de población con mayores riesgos.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:13-21)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5477

Palabras clave: *Folato. Ácido fólico. Adenoma colorrectal. Revisión sistemática.*

FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AND COLORRECTAL ADENOMA RECURRENCE; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: **Observational studies show that folate levels may be associated with the development of adenomas and colorectal cancer, suggesting that folic acid supplementation may have a preventive effect.**

Aim: **Systematic review of scientific evidence from randomized placebo-controlled clinical studies to identify the effects of folic acid supplementation on the recurrence of colorectal adenomas.**

Material and methods: **Medline via Pubmed systematic review of randomized clinical trials, double-blind and placebo-controlled and references, specifically to evaluate the effect of acid supplementation on the recurrence of colorectal adenomas**

Results: **Seven randomized clinical trials that met the inclusion criteria were selected and evaluated for analysis based on pre established criteria.**

Conclusions: **The selected studies do not support that folic acid supplementation is beneficial in recurrence of colorectal adenomas. We observed in some studies differences in risk by type of folate suggesting to review the criteria and levels of supplementation in some population subgroups with higher risks.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:13-21)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5477

Key words: *Folate. Folic acid. Colorectal adenoma. Systematic review.*

Correspondencia: Cecilia Castillo-Lancellotti.
Clínica Avansalud.
Avda. Salvador, 100.
7500995 Providencia. Chile.
E-mail: dracastillo@gmail.com

Recibido: 7-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxiribonucleico.
CASPe: Critical appraisal skills programme.
CU: Colitis ulcerosa.
DDR: Dosis diaria recomendada.
DTN: Defectos del tubo neural.
MESH: Medical Subject Headings ("descriptores de ciencias de la salud").
MTHFR: Metilén-tetrahidro-folato-reductasa.
MTRR: Metionina-sintetasa reductasa.
SAM: S-adenosil-metionina.
5-MTHF: 5-Metil-tetrahidrofolato.

Introducción

La gran oferta de alimentos de consumo masivo fortificados con diversos nutrientes, así como el uso de vitaminas a través de suplementos ha generado preocupación a nivel internacional por la existencia de una mayor probabilidad de efectos adversos en salud cuando su consumo excede ciertos niveles establecidos[1]. Desde el punto de vista de salud pública esta mayor preocupación se fundamenta en la necesidad de identificar de forma precoz efectos adversos en distintas poblaciones y sub-poblaciones en muchos de los países que han establecido fortificaciones obligatorias de alimentos[2]. Este monitoreo permitiría limitar eventuales riesgos asociados, así como también, efectuar una oportuna adecuación y modificación de este tipo de intervenciones nutricionales.

Dentro de estas fortificaciones mandatarias destaca la adición de ácido fólico en toda la harina de trigo. Esta política de intervención nutricional fue implementada en la década de los 90 por numerosos países como Estados Unidos, Canadá y Chile entre otros[3], siendo su principal objetivo aumentar la ingesta de folatos en la mujer embarazada, a través de la ingesta del ácido fólico[4], un folato sintético que permitiría en forma específica, reducir el número de recién nacidos con defectos del tubo neural (DTN)[5], medida que una vez implementada ha demostrado, en numerosas evaluaciones, ser altamente costo-efectiva[6].

Los folatos han sido relacionados con un amplio rango de efectos beneficiosos en salud entre los que destacan la prevención de enfermedades vasculares y neurológicas como el accidente vascular cerebral[7], la enfermedad de Alzheimer[8], así como también, un menor riesgo de cáncer colorrectal[9]. Los primeros efectos beneficiosos del ácido fólico en relación a colon fueron descritos en pacientes portadores de colitis ulcerosa (CU), en quienes se describía un mayor riesgo para desarrollar cáncer de colon. En estos pacientes se observaba una baja concentración sérica de folatos secundario al uso de la sulfalazina, una droga con efecto antagónico al folato utilizada en su tratamiento, lo que se sumaba a una inadecuada ingesta dietaria y a las pérdidas intestinales producidas por la inflamación que acompaña a esta enfermedad[10]. Numerosos estudios han descrito una relación entre consumo de folatos, desarrollo de adenomas y cáncer colorrectal, sugiriendo que existiría una reducción del riesgo relativo entre un veinte a cuarenta por ciento en individuos con ingestas elevadas de folatos[11].

Sin embargo, otros estudios publicados posteriormente han mostrado un efecto diferente al descrito anteriormente, sugiriendo la existencia de un posible efecto adverso del folato en el desarrollo de cáncer colorrectal[12]. Al parecer, este nutriente podría jugar un doble rol, por una parte protegería contra la iniciación del cáncer en sujetos con bajos niveles de folato sérico, pero también podría facilitar el crecimiento de lesiones preneoplásicas cuando los niveles séricos son elevados[13]. Este mayor riesgo, especialmente asociado al consumo de ácido fólico sintético, dependería del nivel de ingesta, del grupo étareo, de la condición de salud previa y de las características genéticas de los individuos entre otras variables[14].

Las poblaciones que reciben ácido fólico provenientes de alimentos fortificados muestran un importante aumento en sus niveles de folato sérico, no sólo en las mujeres jóvenes, el principal grupo objetivo de la fortificación de la harina con ácido fólico, sino también en toda la población que consume harina de trigo y alimentos derivados[15-17]; unos niveles que, según algunos autores, podría determinar un mayor riesgo en salud en algunas subpoblaciones[12,18].

Se estima que muchos cánceres colorrectales se desarrollan a partir de un incremento en la proliferación celular de la mucosa colónica, seguida de la formación y crecimiento de un pólipo adenomatoso benigno que evoluciona hacia formas con altos grados de displasia, a partir de los cuales y tras un largo tiempo se desarrollaría el cáncer colorrectal[19]. El número y el tamaño de adenomas, así como su tipo histológico también serían determinantes en la malignización[20]. Considerando el largo proceso de desarrollo de este tipo de cáncer, se han evaluado numerosas drogas y nutrientes como una alternativa para prevenir el desarrollo de adenomas y de cáncer colorrectal. Dentro de ellos, la suplementación con ácido fólico se ha propuesto como un agente preventivo por su importante rol en la síntesis, estabilidad, integridad y reparación del ADN, cuyas alteraciones han sido implicadas en la carcinogénesis[21].

Considerando que numerosos países han establecido una fortificación de harina de trigo en forma mandatoria[22-25] que ha determinado un aumento importante en los niveles de folato sérico[15-17], hemos desarrollado la presente revisión sistemática con el objetivo de conocer los beneficios y riesgos de la suplementación con ácido fólico en la recurrencia de adenomas colorrectales.

Material y método

Para responder al objetivo de esta revisión sistemática se efectuó una búsqueda en revistas científicas en

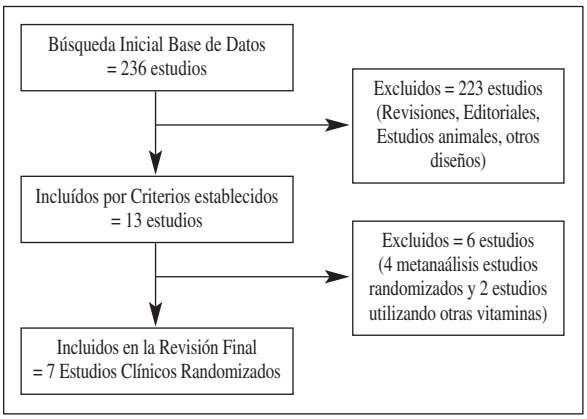


Fig. 1.—Flujograma de los artículos incluidos y excluidos en la revisión sistemática.

inglés y español provenientes de la base de datos Medline, vía Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores de ciencias de la salud, "Medical Subject Headings" (MESH): ácido fólico y adenomas colorrectales y como segunda búsqueda específica se incluyó la palabra folato. Se encontraron 236 artículos potenciales de ser considerados, de los cuales se seleccionaron aquellos que incluían los siguientes criterios: estudios clínicos randomizados, a doble ciego, con placebo y controlados, en población adulta con una suplementación diaria de ácido fólico y cuyo objetivo principal era evaluar la recurrencia de adenomas o adenomas colorrectales avanzados. Considerando estos criterios de selección establecidos, dos investigadores independientes revisaron y excluyeron los artículos que no alcancaban el umbral mínimo de calidad para su diseño según la versión española "Critical Appraisal Skills Programme" (CASPe)[26] y aquellos en que no se podía garantizar el control de los sesgos. De los 18 estudios potenciales a ser incluidos se seleccionaron exclusivamente aquellos que analizaban la administración diaria de ácido fólico, sin administración de otras vitaminas, con o sin suplementación de otros componentes (fig. 1). En total se seleccionaron siete artículos cuyas referencias asociadas fueron revisadas en forma manual para identificar otras publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión descritos anteriormente (tablas I y II).

Resultados

Un estudio desarrollado por Cole et al.(27) en nueve centros clínicos de Estados Unidos y Canadá ("The Aspirin/Folate Polyp Prevention Study") que incluyó a 987 pacientes caucásicos que fueron randomizado usando un diseño factorial de 3 x 2 para recibir 1 mg diario de ácido fólico y aspirina (81 y 325 mg/día) o placebo no demuestra una disminución en el riesgo de ocurrencia de adenomas de colon durante los tres primeros años de observación (RR = 1,04; IC 95% = 0,9-1,2; P = 0,58). Tampoco se observó algún efecto significativo controlando por edad, sexo, tabaco, consumo de alcohol, índice de masa corporal folato plasmático basal o uso de aspirina. En los que recibieron suplemento de ácido fólico, en el segundo período de evaluación (3-6 años) se observa un 67% de aumento de adenomas con lesiones avanzadas con un alto potencial de malignización definidos como adenomas túbulo-vellosos (25-75% de hallazgos vellositarios; adenomas vellosos ≥ 75% hallazgos vellositarios; tamaño ≥ de 1 centímetro o adenomas con alto grado de displasia o invasivos) (RR = 1,67; IC 95% = 1-2,8; P = 0,05). También se observa un mayor número de desarrollo de adenomas (≥ 3) siendo este resultado significativamente diferente a lo observado en el primer período de estudio (RR = 2,3; IC 95% = 1,23-4,35).

Otros estudio randomizado que utilizó posteriormente los mismos datos del estudio anterior pero que evaluó si la asociación entre la suplementación con ácido fólico y el desarrollo de adenomas colorrectales variaba cuando se consideraba el nivel de folato dietario y los niveles circulantes de folato, describe que al final del primer período de seguimiento (3 años) se observa un pequeño, aunque no significativo incremento del riesgo, asociado al tratamiento de ácido fólico. La diferencia del riesgo relativo es significativa (P interacción = 0,01) cuando se compara los individuos ubicados en el tercil superior de ingesta basal de folato total (RR = 1,46; IC 95% = 1,12-1,89) versus aquellos del tercil inferior de ingesta (RR = 0,85; IC 95% = 0,67-1,09). En el segundo período de seguimiento (3 a 6 años) no se observó ninguna asociación con folatos basales. Al hacer la comparación entre el grupo que recibe ácido fólico y el grupo placebo, se observa un efecto significativamente protector para el desarrollo de adenomas colorrectales en los sujetos del grupo placebo ubicados en el nivel más elevado (tercil superior) de ingesta de folato total (RR = 0,69; IC 95% = 0,51-0,94; P = 0.01), así como también de folato circulante (RR = 0,72; IC 95% = 0,54-0,97; P = 0,03), pero no así en los suplementados. Sin embargo, en el segundo período de estudio, se observa un significativo mayor riesgo en los sujetos con mayores niveles de folatos eritrocitarios que reciben placebo (RR = 1,55; IC 95% = 1,08-2,24; P = 0,02) y una significancia límite en aquellos perteneciente al tercil superior de ingesta de folato dietario que recibieron suplementación de ácido fólico (RR = 1,57; IC 95% = 0,99-1.89; P = 0,05)[28].

Logan et al.[29] en un estudio clínico multicéntrico desarrollado en Inglaterra y Dinamarca ("ukCAP Study"), en pacientes menores de 75 años, cuyo objetivo era determinar si el tratamiento con 0,5 mg de ácido fólico o con adición de 300 mg/día de aspirina podía reducir la recurrencia de adenomas, no muestra en ninguno de los grupos tras 3 años de suplementación, una reducción en el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales cuando éstos eran comparados con los sujetos que recibían sólo aspirina o sólo placebo (RR = 1,07; IC 95% = 0,85-1,34); sin embargo, un 21% de los que recibieron aspirina presentaron una reducción en el número de adenomas.

Tabla I

Estudios clínicos que evaluan la asociación entre recurrencia de adenomas colorrectales y suplementación con ácido fólico

Autor País Año Ref.#	*N.º sujetos suplementados/ placebo*	*Ácido fólico dosis diaria (mg)*	*Duración*	*Recurrencia de adenomas*	*RR*	*IC (95%)*	*P Tend (Int)*	*Resultados*
Cole, EEUU, 2007[27]	516/505	1	3 años	1 -2	1,0	(0,85-1,19)	0,66	La suplementación de ácido fólico no reduce el riesgo de recurrencia de adenoma colorectal. Después de 5 años se observa un mayor riesgo de adenomas y de lesiones avanzadas
				≥ 3	1,2	(0,8-1,81)		
				Lesión avanzada	1,32	(0,9-1,92)	0,15	
			5 años	1,2	0,97	(0,77-1,22)	0,02	
				≥ 3	2,32	(1,23-4,35)		
				Lesión avanzada	1,67	(1-2,8)	0,05	
Logan, Inglaterra, 2008[29]	706º/233	0,5	3 años	De algún adenoma	1,07	(0,85-1,34)	0,58	El ácido fólico no reduce el riesgo de recurrencia de adenoma colorectal
				Adenoma avanzado	0,98	(0,68-1,4)	0,89	
Jaszewski, EEUU, 2008[30]	80/97	5	3 años	Recurrencia de adenomas	0,44	(0,24-0,83)		La suplementación con altas dosis de ácido fólico se asocia con una reducción significativa de adenomas de colon
				§		*		
Figuereido, EEUU, 2008[28]	516/505 §	1	3 años	Folato dieta †				Una dosis moderada de folatos puede ser protectora cuando se compara con la existencia de una deficiencia. Se estima que en algún punto la suplementación no proporciona beneficios adicionales
				Placebo	0,87	(0,67-1,11)	0,26	
				Ácido fólico	0,93	(0,72-1,21)	0,6	
				Folato total ††				
				Placebo	0,69	0,51-0,94	0,01	
				Ácido fólico	1,18	(0,88-1,59)	0,44	
			5 años	Folato dieta †				
				Placebo	1,12	(0,8-1,57)	0,51	
				Ácido fólico	1,37	(0,99-1,89)	0,05	
				Folato total ††				
				Placebo	1,08	(0,74-1,59)	0,6	
				Ácido fólico	1,22	(0,83-1,78)	0,25	
Wu, EEUU, 2009[31]	338/334	1	3-6,5	Recurrencia de ≥ 1 adenoma	0,82	(0,59-1,13)	0,22	No se observa un efecto protector de la suplementación de ácido fólico en la recurrencia de adenomas. Esta puede ser beneficiosa en sujetos con bajo nivel de folatos basales
				Folato plasmático*				
				< 7,5 ng/ml	0,61	(0,42-0,9)	0,01	
				> 7,5 ng/ml	1,28	(0,82-1,99)	0,27	

#Ref = Referencia; Tend = Tendencia; (Int) = Interacción.

º = 706 sujetos: 234 suplementados con ácido fólico, 236 sólo aspirina y 236 aspirina + folato; § = Investigar si asociación entre la suplementación con ácido fólico y riesgo de recurrencia de adenomas varía según nivel de float basal, dietario y sérico; † = Tercil superior/Tercil Inferior 353,1-1286,6/63,9-246,1 µg; †† = Tercil superior/Tercil Inferior 552/1807,8/552-1807,8 µg; * = Folato plasmático inicial.

Tabla II

Estudios clínicos que evaluan la asociación entre diferentes polimorfismos, recurrencia de adenomas colorrectales y suplementación con ácido fólico

Autor País/ Año	*N.º sujetos suplementados/ placebo*	*Ácido fólico dosis diaria (mg)*	*Duración*	*Polimorfismos estudiados*	*RR*	*IC (95%)*	*P (Int)*	*Resultados*
Hubner,	279/267	0,5	3 años	MTHFR 677 C > T	†			Solo observa una reducción no significativa del riesgo en
EEUU,				CC	1	Referencia	0,3	sujetos suplementados heterocigotos para MTHFR 1298
2006[33]				CT	0,71	(0,46-1,1)		AC/CC
				TT	1,27	(0,71-2,29)		
				CT/TT	0,82	(0,56-1,21)		
				MTHFR 1298				
				AA	1	Referencia	0,75	
				AC	0,56	(0,35-0,88)		
				CC	1	(0,65-1,56)		
				AC/CC	0,67	(0,47-0,97)		
					§			El genotipo de la MTFFR no modifica el riesgo de adenomas
Levine,	516/505 §	1	1 Etapa	MTHFR 677 C > T				colorrectales. En sujetos suplementados
EEUU,			(3 años) y	CC	1,09	(0,87-1,36)		
2008[32]			II Etapa	CT	1,06	(0,85-1,33)		
			(5 años)	TT	0,93	(0,57-1.53)		
				MTHFR 1298	1,01	(0,81-1,26)		
				AA	1,11	(0,89-1,39)		
				AC	1,02	(0,62-1,68)		
				MTHFR 677/1298				
				CC/AA	0,9	(0,6-1,35)		
				CC/CC	1,04	(0,63-1,72)		
				TT/CC	0,93	(0,56-1,53)		

Int = Interacción.

†† = RR en sujetos suplementados con ácido fólico; § = RR de sujetos suplementados con ácido fólico versus sujetos que recibieron placebo.

A diferencia de los estudios anteriores, un pequeño estudio clínico en 49 sujetos[30] describe que tras tres años de suplementación con 5 mg/día de ácido fólico se observa un menor número de adenomas (0,36 ± 0,69 DE) cuando se compara con los 45 sujetos que recibieron placebo (0,82 ± 1,17 DE). En este estudio se observa que la recurrencia de adenomas a los 3 años de seguimiento fue dos veces mayor en el grupo placebo que en el grupo suplementado, no observándose diferencias en la recurrencia de pólipos hiperplásticos, a excepción del grupo de sujetos mayores de 70 años tratados con ácido fólico que mostraron un aumento no significativo en la recurrencia de adenomas colorrectales.

Un estudio clínico publicado en el año 2009 y desarrollado en 338 pacientes entre 50 y 78 años provenientes de 2 cohortes de Estados Unidos que recibieron 1 mg/día de ácido fólico[31] muestra que, después de tres años de suplementación, no se observa un efecto protector en la recurrencia de adenomas colorectales (RR = 0,87; IC 95% = 0,56-1,16), pero si muestra beneficios en sujetos con bajos niveles séricos de folatos ≤ 7,5 ng/ml (RR = 0,61; IC 95% = 0,42-0,9; P = 0,01) y en aquellos además con un consumo de alcohol superior a 5,6 g/día (RR = 0,49; IC 95% = 0,28-0,84; P = 0,009).

La existencia de polimorfismos en algunos genes de las enzimas participantes en el ciclo del folato genera una enzima con capacidad reducida, alterando la síntesis de ADN y la metilación de los genes. Dentro de los estudios randomizados seleccionados, el polimorfismo 677 C > T y el 1298 A > de la Metilén-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR) y su relación con la recurrencia de adenomas colorrectales son evaluados en dos de los ensayos clínicos seleccionados. En el estudio de Levine et al.[32] se describe que la suplementación de 1 mg de ácido fólico diario, durante al menos 5 años de seguimiento, no influye en la recurrencia de adenomas o de adenomas avanzados cuando se considera cualquiera de los genotipos mencionados anteriormente, ya sean homocigotos o heterocigotos para el alelo salvaje o cuando se consideran los genotipos combinados de ambos polimorfismos C677T/A1298C.

A diferencia de lo descrito anteriormente[32], otro estudio que analizó datos provenientes del ensayo clínico "Aspirin/Folate Polyp Prevention Study" desarrollado para evaluar recurrencia de adenomas suplementados con 0,5 mg diario de ácido fólico, pero que consideró la existencia de diferentes polimorfismos en los sujetos estudiados, sugiere que algunos podrían jugar un rol en el riesgo de recurrencia de los adenomas colorrectales. En los pacientes heterocigotos para el polimorfismo de la enzima Metionina-sintetasa reductasa (MTRR A66G), se observa una reducción significativa del riesgo cuando son suplementados con ácido fólico (RR = 0,53; IC 95% = 0,34-0,83). En cambio, en los sujetos heterocigotos para la MTHFR C677T la reducción del riesgo no alcanza a ser estadísticamente significativa (RR = 0,92; IC 95% = 0,6-1,12)[33].

Discusión

En Europa el cáncer colorrectal representa el 13,6% de todos los cánceres y corresponde a la segunda causa de muerte por esta patología[34]. En España es el segundo tumor de mayor incidencia[35] y en Chile es la tercera causa de muerte después de los cánceres gástrico y biliar[36]. La existencia de una serie de publicaciones que describen una asociación temporal entre el desarrollo de cáncer colorrectal, en algunos grupos de población e ingestas elevadas de folatos, después de la fortificación mandataria de harina de trigo con ácido fólico[37,38] parece importante de ser considerada y evaluada dado el aumento de folatos séricos observados en las poblaciones de los países con fortificación obligatoria de ácido fólico[22-25]. Considerando además, la existencia de una asociación entre la presencia de adenomas colorectales y el desarrollo de cáncer colorrectal[19,39], se ha efectuado la presente revisión sistemática como una forma de conocer si la suplementación con ácido fólico en diferentes dosis y por tiempos determinados influye en la reducción o en el desarrollo de adenomas colorrectales en sujetos con antecedentes previos de esta patología. Estos ensayos clínicos semejan de algún modo, el efecto que tendría la fortificación de alimentos en un porcentaje importante de sujetos con adenomas colorrectales o con lesiones avanzadas, cuyos resultados pueden orientar acerca de los beneficios o riesgos de esta intervención masiva, aún cuando la intervención en este tipo de estudios es por un tiempo limitado.

Estudios epidemiológicos retrospectivos, prospectivos y metanálisis muestran la existencia de una asociación inversa entre una ingesta elevada de folatos y el riesgo para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal[9,40-43]. Por otra parte, estudios en modelos de ratas genéticamente predispuestas a desarrollar tumores muestran un aumento de pólipos colorrectales, asociados a lesiones microscópicas preestablecidas cuando su alimentación es suplementada con ácido fólico[44-46]. Sin embargo, cuando el aporte ocurre antes de la aparición de neoplasias se observa un menor desarrollo posterior de cáncer colorrectal[45], observándose incluso en algunos de estos casos una regresión de pólipos ileales[46]. Concordante con estos resultados en modelos animales, un estudio anidado en una cohorte sueca describe un potencial mayor riesgo para desarrollar cáncer colorrectal asociado a altos niveles de folato sérico, describiendo un riesgo en forma de campana que sugiere que bajos niveles de folato sérico inhibirían la carcinogénesis y que altos niveles podrían promoverla[46]. Este mayor riesgo en salud ha sido descrito en algunos estudios que evalúan la relación entre niveles elevados de folatos y cáncer de mama[47] y velocidad de deterioro cognitivo en el adulto mayor[48] sugiriendo la existencia de un efecto dual en sus funciones, donde un adecuado aporte contribuiría a la estabilidad genética, pero que a su vez, podría facilitar la expansión de cáncer cuando existen lesiones preneoplásicas, sugiriendo que tanto la dosis, como el tiempo de suplementación con ácido fólico son variables importantes de considerar

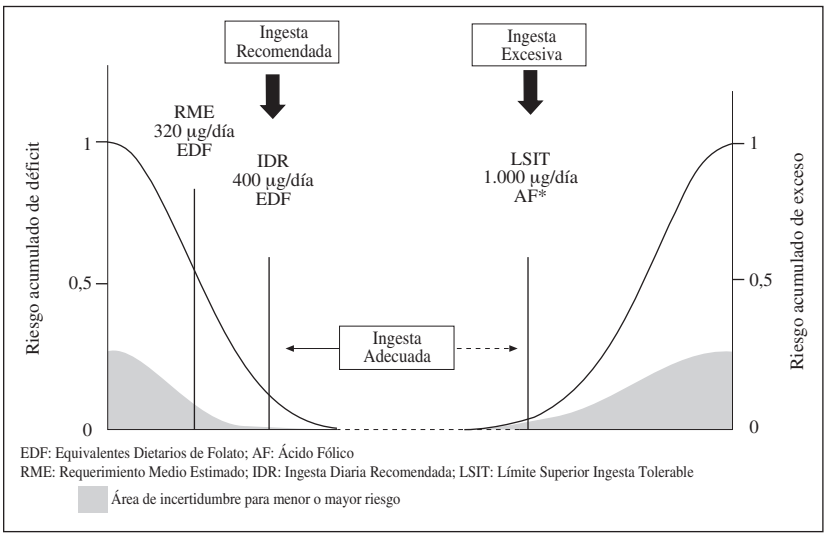


Fig. 2.—Modelo para ilustrar la relación entre ingesta de folatos y riesgos para la salud.

cuando se quiere analizar y comparar el efecto de la suplementación[49] (fig. 2).

Del total de ensayos clínicos revisados, sólo uno efectuado en población norteamericana y canadiense muestra un aumento significativo de recurrencia de lesiones avanzadas después de cinco años de suplementación con 1 mg/día de ácido fólico, no observándose beneficios en sujetos consumidores de alcohol o fumadores, donde se ha descrito que la suplementación de ácido fólico tendría un efecto beneficioso[27]. El aumento de riesgo en el desarrollo de adenomas con lesiones avanzadas, pero no en su número, podría explicarse porque al inicio del estudio, los individuos suplementados tenían un mayor número de adenomas de grosor ≥ 1 centímetro que los sujetos que recibieron placebo. Considerando la relación existente entre mayor tamaño del adenoma colorrectal y malignización, los resultados de este estudio podrían sugerir la existencia de una mayor predisposición a desarrollar lesiones avanzadas secundarias a la suplementación[50-51] o también podría ser explicado por la existencia de una vía independiente de folatos en personas con historia previa de adenoma[52]. Concordante con los resultados de este estudio, un mayor riesgo, aunque no significativo, se observa en un pequeño ensayo clínico en adultos mayores de 70 años suplementados con una dosis cinco veces mayor al límite superior establecido como dosis diaria recomendada (DDR) para ácido fólico (5 mg/día), sin embargo, considerando el limitado número total de sujetos participantes (n = 94), este resultado debe ser observado con precaución[30].

Por otra parte, cuando en el análisis se considera en forma separada la ingesta de folatos dietarios y totales (dietarios más suplementados), se puede observar que la disminución del riesgo aparece como significativa solo para la ingesta de folatos dietarios[50,51], de manera similar a las conclusiones derivadas de un metanálisis desarrollado por San Joaquín et al.[44]. Una explicación a esta diferencia podría ser dada porque los folatos contenidos en la dieta interactúan con otros componentes de los alimentos o bien podría estar relacionado con la limitada reducción enzimática del ácido fólico durante la absorción intestinal, que es dosis dependiente y que determina de esta manera, una mayor biodisponibilidad, así como su aparición en la circulación, en una forma sin metabolizar cuando la ingesta es cercana a los 300 µg/d[52].

El estudio desarrollado por Figueiredo et al.[28] utilizando los datos del ensayo clínico publicado por Cole et al.[27], pero controlando la recurrencia de adenomas según folato dietario y niveles circulantes de folatos muestra un efecto significativamente protector para el desarrollo de adenomas en aquellos pertenecientes al grupo placebo con el nivel más elevado (tercil superior) de ingesta de folato total, pero no así en los suplementados lo que podría sugerir que dosis moderadas de folatos podrían disminuir la recurrencia de adenomas colorrectales cuando existe deficiencia, sin embargo, en algún punto esta suplementación podría no determinar beneficios adicionales (fig. 2).

Se ha postulado que altos niveles de suplementación de ácido fólico permitirían aportar los núcleotidos que las células neoplásicas requieren para su rápida replicación y crecimiento[53]. También se estima que el ácido fólico podría contribuir a la metilación *"de novo"* en las zonas denominadas islas citosina-guanina (CpG) de la región promotora de los genes supresores de tumores, los que se encuentran habitualmente sin metilar. Esta metilación tendría efectos en la configuración y en la estabilidad estructural del ADN que determinaría el silenciamento de estos genes favoreciendo el crecimiento tumoral[54,55].

Otros estudios, como el ensayo clínico desarrollado en Inglaterra y Dinamarca (ukCAP) utilizando una dosis de ácido fólico de 0,5 mg/día cercana a la dosis diaria recomendada para este nutriente (0,4 mg/día)[31] y similar a los niveles de fortificación utilizados en algunos alimentos de los Estados Unidos previo a la fortificación obligatoria de harina, no describe una mayor recurrencia de adenomas colorrectales, indicando que esta dosis no presentaría efectos adversos en recurrencia de adenomas y en la inci-

dencia de cáncer colorrectal. A diferencia de este estudio, Wu K et al.[31] encuentra, al igual que en otros modelos de estudio, un efecto preventivo de la suplementación, cuando los individuos presentan bajos niveles de folatos séricos y un alto consumo de alcohol[56,57]. La heterogeneidad de los resultados indica la necesidad de desarrollar investigaciones con diseños que tengan suficiente poder estadístico, que permitan un adecuado análisis por subgrupos, así como también, la evaluación del efecto de diferentes tipos de folatos y niveles de consumo de alcohol, en el desarrollo de adenomas colorrectales.

Es importante considerar, que muchos de los estudios revisados, se desarrollaron en un período cercano al inicio de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los Estados Unidos que podría haber limitado una adecuada comparación con los grupos que recibieron placebo considerando el aumento de folato sérico que se observa en toda la población[24].

Por otra parte, se debe tener presente que el adecuado funcionamiento del metabolismo del folato depende de una serie de enzimas que participan en su ciclo. En algunos individuos estas funciones pueden verse alteradas por la existencia de polimorfismos en algunos de los genes que codifican estas enzimas y que determinan cambios en sus mecanismos de acción. Unos de los polimorfismos más estudiados son los relacionados con la enzima MTHFR, cuya función en el ciclo del folato es clave porque cataliza la conversión irreversible de 5-10 Metilentetrahidrofolato a 5-Metil-tetrahidrofolato (5-MTHF), permitiendo una adecuada provisión de núcleotidos, de síntesis de ADN, así como, la provisión de S-adenosilmetionina (SAM) necesaria para las reacciones de metilación. La frecuencia del alelo mutante 677T de la MTHFR varía según las distintas poblaciones lo que podría tener enormes implicancias clínicas en la modulación del cáncer colorrectal[58]. Sin embargo, las conclusiones provenientes de los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión que incorporan en el análisis la presencia de estos polimorfismos no son concluyentes. Hubner et al, describe en el caso del polimorfismo de la enzima Metionina-sintetasa-reductasa (MTRR A66G) un efecto preventivo en la recurrencia de adenomas para individuos heterocigotos, en cambio Levine et al.[32] no describe ninguna asociación en relación a diferentes polimorfismos. Los mecanismos a través de los cuales el polimorfismo de la MTHFR C677T y la suplementación de folatos puede modular el riesgo de cáncer colorrectal no han sido bien establecidos. Se estima que cuando la provisión de folato y otros nutrientes relacionados son elevados, estos sujetos podrían tener un menor riesgo, ya que una adecuada ingesta limitaría el desbalance en la síntesis de nucleótidos que aseguraría una adecuada replicación del ADN. En cambio, un déficit de folatos disminuiría la provisión de 5-MTHF, la síntesis y reparación de ADN, que podría constituir un mecanismo primario para la carcinogénesis[12]. Los resultados de estos ensayos clínicos sugieren la necesidad de incluir en futuros análisis del efecto de la suplementación de ácido fólico en la recurrencia de adenomas colorrectales, la relación existente con los polimorfismos de las enzimas del ciclo del folato. Su existencia, así como la interacción que puede existir entre diversos genes, deben ser consideradas para contribuir a determinar el real impacto de la suplementación de ácido fólico en diferentes subgrupos de poblaciones[58].

En conclusión, los resultados de los ensayos clínicos randomizados a doble ciego seleccionados en esta revisión sistemática a partir del año 2005, no permiten concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto beneficioso en la recurrencia de adenomas colorrectales. La existencia de probables diferencias en el riesgo según tipo de folatos sugerida en algunos de estos estudios, hace necesario revisar los criterios y niveles de suplementación de ácido fólico en algunos subgrupos de población que pudieran tener mayores riesgos para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal.

Referencias

1. A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 2-6 May 2005.
2. Allen L, Benoist B, Dary O, Hurrell R. Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006.
3. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev* 2009; 67 (4): 235-44.
4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes:thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenicnacid, biotin, and choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
5. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology* 2003; 14 (2): 200-5.
6. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy* 2007; 83 (2-3): 295-303.
7. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9576): 1876-82.
8. Fuso A, Scarpa S. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: is it all a methylation matter? *Neurobiol Aging* 2011; 32 (7): 1192-5.
9. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129 (7): 517-24.
10. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (1): 29-32.
11. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 2006; 56 (1): 11-21.
12. Kim YI Folate and colorrectal cancer: An evidence-base critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51 (3): 267-92.
13. Lucock M, Yates Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12 (6): 555-64.
14. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (2): 189-93.
15. Quinlivan EP, Gregory JF 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 221-5.

16. Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, Howson C, Kauwell GP, Pfeiffer C. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133 (10): 3166-9.
17. Hirsch S, De la Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D.The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132 (2): 289-91.
18. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 702S-6S.
19. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (25): 2449-60.
20. Atkin WS, Saunders BP; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V6-9.
21. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (8): 601-614.
22. Castillo C, Tur JA, Uauy R. Flour fortification with folic acid in Chile. Unintended consequences. *Rev Med Chil* 2010; 138 (7): 832-40.
23. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, De C. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002; 93: 249-253.
24. Choumenkovitch Sf, Selhub, Wilson Pf, Rader Ji, Rosenberg Ih, Jacques P. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nut* 2002; 132: 2792-2798.
25. Brown RD, Langshaw MR, Uhr EJ, Gibson JN, Joshua DE. The impact of mandatory fortification of flour with folic acid on the blood folate levels of an Australian population. *Med J Aust* 2011; 194 (2): 65-7.
26. CASPe (2011) Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) [homepage]. Alicante, Spain: CASPe; (Consultado el 1 de marzo de 2011). Disponible en http://www.redcaspe.org
27. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297 (21): 2351-9.
28. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, Barry EL, Ueland PM, Ahnen DJ et al. Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (10): 2625-31.
29. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR; ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134 (1): 29-38.
30. Jaszewski R, Misra S, Tobi M, Ullah N, Naumoff JA, Kucuk O et al. Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (28): 4492-8.
31. Wu K, Platz EA, Willett WC, Fuchs CS, Selhub J, Rosner BA et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (6): 1623-31.
32. Levine AJ, Wallace K, Tsang S, Haile RW, Saibil F, Ahnen D et al. MTHFR genotype and colorectal adenoma recurrence: data from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2409-15.
33. Hubner RA, Muir KR, Liu JF, Sellick GS, Logan RF, Grainge M et al. Folate metabolism polymorphisms influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (9): 1607-13.
34. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46 (4): 765-81.
35. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 3): iii14-20.
36. Ministerio de Salud de Chile(MINSAL). Departamento de Epidemiología. Vigilancia No Transmisibles. Registros de Cáncer. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/frames/frame2.htm Consultado el 29 de mayo de 2011.
37. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (7): 1325-9.
38. Hirsch S, Sanchez H, Albala C, De la Maza MP, Barrera G, Leiva L et al. Colon cancer in Chile before and after the start of the flour fortification program with folic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (4): 436-9.
39. Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2220-5.
40. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (3): 740-3.
41. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132 (8 Suppl): 2350S-2355S.
42. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113 (5): 825-8.
43. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006; 55(10): 1387-9.
44. Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the apcMin mouse. *Cancer Res* 2000; 60 (19): 5434-40.
45. Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc+/-Msh2-/-mice. *Cancer Res* 2000; 60 (12): 3191-9.
46. Bashir O, FitzGerald AJ, Goodlad RA. Both suboptimal and elevated vitamin intake increase intestinal neoplasia and alter crypt fission in the ApcMin/+ mouse. *Carcinogenesis* 2004; 25 (8): 1507-15.
47. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (4): 895-904.
48. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1733-44).
49. Mason JB. Folate, cancer risk, and the Greek god, Proteus: a tale of two chameleons. *Nutr Rev* 2009; 67 (4): 206-12.
50. Martínez ME, Henning SM, Albert DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (4): 691-7.
51. Martínez ME, Giovannucci E, Jiang R, Henning SM, Jacobs ET, Thompson P et al. Folate fortification, plasma folate, homocysteine and colorectal adenoma recurrence. *Int J Cancer* 2006; 119 (6): 1440-6.
52. Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007; 7: 41.
53. Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2220-2225.
54. Van Engeland M, Herman JG. Viewing the epigenetics of colorectal cancer through the window of folic acid effects. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3 (12): 1509-12.
55. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Diet-induced hypermethylation at agouti viable yellow is not inherited transgenerationally through the female. *FASEB J* 2007; 21 (12): 3380-5.
56. Boyapati SM, Bostick RM, McGlynn KA, Fina MF, Roufail WM, Geisinger KR et al. Folate intake, MTHFR C677T polymorphism, alcohol consumption, and risk for sporadic colorectal adenoma (United States). *Cancer Causes Control* 2004; 15 (5): 493-501.
57. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 (5): 545-7.
58. Mayor-Olea A, Callejón G, Palomares AR, Jiménez AJ, Gaitán MJ, Rodríguez A et al. Human genetic selection on the MTHFR 677C>T polymorphism. *BMC Med Genet* 2008; 9: 104.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):22-30
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España

A. Gómez-Cabello[1,2], G. Vicente Rodríguez[1,2], S. Vila-Maldonado[3], J. A. Casajús[1,2] y I. Ara[1,3]

[1]Grupo de Investigación GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development). Universidad de Zaragoza. España. [2]Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte (FCSD). Departamento de Fisiatría y Enfermería. Universidad de Zaragoza. Huesca. España. [3]Grupo de Investigación GENUD Toledo. Universidad de Castilla-La Mancha. España.

Resumen

El aumento de la esperanza de vida producido en las últimas décadas ha provocado un importante crecimiento de la población mayor, estimándose que en el año 2050 casi un tercio de la población española estará compuesta por personas mayores de 65 años.

El envejecimiento en el ser humano lleva consigo numerosos cambios, entre los que se encuentra la composición corporal, destacando el incremento de la masa grasa, el descenso de la masa muscular y la reducción de la masa ósea entre las personas de edad avanzada. Estos cambios pueden conllevar el desarrollo de diversas enfermedades como la obesidad, la sarcopenia y la osteoporosis, asociadas a una disminución de la calidad de vida, un mayor grado de dependencia y un riesgo aumentado de mortalidad en este grupo de población. A finales de la década de los 90 comenzó a utilizarse el término "obesidad sarcopénica" con el fin de poder definir y diagnosticar a aquellas personas que de forma simultánea presentan un exceso de grasa corporal y una significativa pérdida de masa muscular. Recientemente, y por primera vez en España (Estudio Multi-céntrico EXERNET) se ha conocido que la prevalencia de obesidad sarcopénica en una muestra representativa de personas mayores no institucionalizadas alcanza valores medios del 15%.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:22-30)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5502

Palabras clave: *Obesidad. Sarcopenia. Osteoporosis. Personas mayores.*

AGING AND BODY COMPOSITION: THE SARCOPENIC OBESITY IN SPAIN

Abstract

The increase in life expectancy occurred during the last decades has resulted in a growth of the elderly population, being estimated that a third of the Spanish population will be elderly (> 65 years) in the year 2050.

Human aging involves many changes, such as a variation in body composition. Different factors work together leading to an increase in fat mass, decreased muscle mass and reduced bone mass among seniors. These characteristic changes among elderly people may lead to suffer several diseases such as obesity, sarcopenia and osteoporosis and may result in decreased quality of life, increased dependence and increased risk of mortality in this population. In the late 90's, "sarcopenic obesity" was a concept that emerged in order to define those people who simultaneously have an excess of body fat and a significant loss of muscle mass. Recently, for the first time in Spain (the elderly EXERNET multi-centre study), it has been shown that the prevalence of sarcopenic obesity in a representative sample of non-institutionalized seniors reaches values of 15%.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:22-30)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5502

Key words: *Obesity. Sarcopenia. Osteoporosis. Elderly.*

Correspondencia: Ignacio Ara Royo.
Faculta de Ciencias del Deporte.
Universidad Castilla-La Mancha. Campus Tecnológico.
Avda. Carlos III, s/n.
45071 Toledo. España.
E-mail: Ignacio.ara@uclm.es

Recibido: 22-VI-2011.
1.ª Revisión: 21-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud.
IMC: Índice de Masa Corporal.
DXA: Absorciometría fotónica dual de rayos X.
OS: Obesidad sarcopénica.
CMO: Contenido mineral óseo.
DMO: Densidad mineral ósea.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
SNC: Sistema nervioso central.

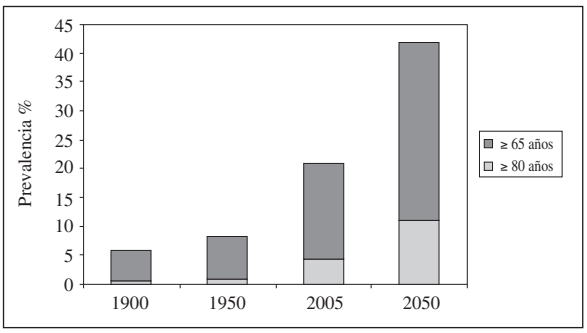


Fig. 1.—Evolución de la población mayor en España, 1900-2050[1].

Introducción

En España, al igual que en la mayoría de los países desarrollados, el número de personas mayores de 65 años ha aumentado considerablemente en los últimos años (fig. 1). Según datos oficiales, en el año 2010 el 17% de la población española estaba compuesto por personas mayores de 65 años[1], lo que supone un incremento del 3,5% en los últimos 5 años y sitúa a España como el cuarto país con mayor envejecimiento a nivel mundial (tabla I). Además, existen evidencias de que este ritmo de crecimiento acelerado se va a mantener en los próximos años pudiendo alcanzar cifras del 33,2% en el año 2050, situando a España en el segundo puesto en el ranking de países con mayor porcentaje de personas mayores a nivel mundial[2]. El panorama demográfico futuro presenta por tanto una sociedad envejecida en la que casi un tercio de la población estará compuesto por personas mayores.

El envejecimiento es un proceso multi-factorial caracterizado por multitud de cambios, entre los que se encuentra la composición corporal. A pesar de que las variaciones observadas en el masa corporal, tejido graso, muscular y óseo a lo largo de la vida están muy

Tabla I
Países con mayor envejecimiento, 2005-2050[2]

	Población de 65 y más años			
	2005		*2050*	
Países	*Número (millones)*	*%*	*Número (millones)*	*%*
Japón	25,255	19,7	38,632	37,7
Italia	11,578	19,7	17,829	32,6
Alemania	15,525	18,8	22,360	30,2
España	**7,304**	**16,8**	**15,413**	**33,2**
Francia	9,958	16,3	17,703	25,9
Reino Unido	9,684	16,1	16,528	24,1
Ucrania	7,539	16,1	8,533	27,6
Rusia	19,841	13,8	25,674	23,8
EEUU	36,751	12,3	84,614	21
China	100,464	7,7	333,668	23,7
Brasil	11,459	6,1	49,275	19,4
México	6,081	5,8	28,066	21,2
Vietnam	4,729	5,6	23,024	19,2
Indonesia	12,474	5,5	55,124	18,6
India	56,455	5	239,822	14,5
Egipto	3,517	4,8	16,523	13,6
Paquistán	6,158	3,9	31,609	10,8
Bangladesh	5,413	3,5	29,762	11,7
Nigeria	4,136	2,9	16,890	5,9
Posición de España	**4ª**		**2ª**	

Tabla II
Redistribución de la masa grasa durante el envejecimiento

Cambios en la distribución de la masa grasa
• Descenso de la cantidad de grasa subcutánea provocado por la progresiva disminución de la capacidad del tejido adiposo subcutáneo para almacenar lípido (especialmente en las extremidades inferiores)[3,78].
• Aumento de la grasa visceral en torno al 0,4% cada año en hombres mayores y de mediana edad y en mujeres postmenopáusicas[3,78].
• Incremento de la grasa intra-muscular[79].
• Crecimiento de la masa grasa a nivel de la médula ósea[78,80].

influenciadas por el género, raza o etnia y actividad física[3,4,5], existe un patrón de cambios similar en todas las personas, siendo éste objeto de la presente revisión.

Cambios en la composición corporal durante el envejecimiento

Cambios en la masa corporal

La variación de la masa corporal a lo largo de la vida ha sido estudiada por varios autores. Existe unanimidad en que ésta aumenta a medida que incrementa la edad[6] y posteriormente disminuye o permanece estable en la senectud[7]. Si bien la edad en la que comienza a disminuir la masa corporal puede variar entre estudios[7,8], se ha mostrado que este descenso no es de gran magnitud y que tal reducción no supera el 0,4% de la masa corporal cada año[9]. Además, aunque la variación de la masa corporal en personas mayores no sea de gran magnitud, se producen una serie de transformaciones en los diferentes componentes de la composición corporal que pueden llegar a enmascarar diversas patologías incluso en aquellos casos en los que no se produce un aumento o disminución de peso importante.

La masa grasa: redistribución del tejido adiposo

La masa grasa sigue el mismo patrón de crecimiento que la masa corporal[6,10,11], con un incremento anual medio de 0,3 y 0,4 kg al año, hombres y mujeres respectivamente[6]. Además, el proceso de envejecimiento también lleva consigo importantes cambios en la redistribución de la misma (tabla II) que pueden variar entre hombres y mujeres. En relación a la grasa intra-abdominal, datos publicados recientemente muestran como la prevalencia de obesidad central (tomando el perímetro de cintura como uno de los mejores indicadores de este parámetro) es mayor en mujeres que en hombres, con un 62,5% y 34,1% de personas con exceso de grasa abdominal respectivamente[12].

Cambios en la masa muscular

Paralelamente al aumento de la masa grasa vinculado al envejecimiento se produce un descenso de la masa libre de grasa (que incluye músculo, órganos, piel y hueso)[6,13,14], siendo la mayoría de esta pérdida atribuida a una reducción del músculo esquelético y densidad mineral ósea.

En concreto, la masa muscular, componente principal de la masa libre de grasa, comienza a descender progresivamente con un aceleramiento de la pérdida después de los 60[8], siendo esta pérdida más pronunciada en hombres que en mujeres[9]. Los primeros trabajos relativos a este tema estiman que el ritmo de pérdida se encuentra entre un 0,5 y un 2% por año a partir de los 50, atribuyendo la reducción principalmente al descenso del número de fibras musculares, tanto tipo I como tipo II[15]. Datos posteriores informan que si bien la pérdida de masa muscular relativa es más temprana, situándose a la edad de 30 años, la masa muscular absoluta no comienza a descender hasta la quinta década de vida; siendo además mayor en las extremidades inferiores que en las superiores[16]. Además, se ha observado que éste fenómeno se produce en todas las personas mayores durante el envejecimiento y que esta pérdida puede ser independiente al peso corporal del sujeto, por lo que el mantenimiento de una masa corporal estable podría resultar en un enmascaramiento del descenso de la masa muscular[17].

Cambios en la masa ósea

El hueso es un tejido que permanece activo a lo largo de la vida a través de su continua formación y reabsorción. Sin embargo, el envejecimiento a menudo supone un desequilibrio entre la creación y destrucción de tejido óseo, lo que conlleva un balance neto negativo, asociado al aumento de la fragilidad ósea en las personas mayores.

Actualmente es bien sabido que la masa ósea disminuye durante el proceso de envejecimiento tanto en mujeres como en hombres[18] y que está pérdida de densidad y contenido mineral óseo se acelera con la edad. En hombres mayores de 70 años, la pérdida ósea neta es de dos a cuatro veces más rápida que en aquellos menores de 60 años[19]. En relación a las mujeres posmenopáusicas, Nguyen et al.[20] mostraron que la tasa de pérdida de densidad mineral ósea aumenta progresivamente con la edad; -0,6, -1,1 y -2,1% anual para los diferentes grupos de edad, 60-69, 70-79, y ≥ 80 años, respectivamente. Sin embargo, otra investigación ha

estimado pérdidas de hasta un 5% de masa ósea anual en los primeros años después de la menopausia, seguido de un 2-3% de pérdida posteriormente[21]. En hombres se estima que la pérdida de masa ósea es menor que en las mujeres, siendo más pronunciada esta diferencia a partir de los 65 años y partiendo además de niveles superiores[18].

Principales enfermedades asociadas a los cambios en la composición corporal

Obesidad

La obesidad se define como el aumento desproporcionado de las reservas de tejido adiposo debido al almacenamiento de la energía sobrante en forma de grasa, resultado de un periodo de tiempo (semanas, meses o incluso años) con un balance energético positivo (mayor cantidad de energía ingerida respecto a la gastada)[22].

De acuerdo a los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[23], el sobrepeso está determinado por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m^2 y la obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m^2. La obesidad central se evalúa mediante el perímetro de cintura, considerándose como valores normales las circunferencias de hasta 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres[24].

Sin embargo, el hecho de utilizar los mismos puntos de corte en adultos jóvenes y en personas mayores ha sido muy cuestionado. La pérdida de altura que se produce con la edad debido a la compresión de las vértebras (3 cm en hombres y 5 cm en mujeres entre los 30 y 70 años) resulta en variaciones del IMC incluso manteniendo la misma masa corporal[25].

Además, si tenemos en cuenta que el aumento de grasa corporal total y la grasa abdominal-perímetro de cintura que se produce durante el envejecimiento ocurre independientemente de los cambios en el peso corporal[17], se podría estar enmascarando el aumento de la adiposidad en una persona mayor con una masa corporal estable o incluso disminuida. Para evitar esta posible subestimación del estado nutricional en este grupo de población, Gallagher et al.[26] establecieron diferentes rangos según edad y sexo atendiendo al porcentaje de grasa corporal total. Para aquellas personas con edades comprendidas entre los 60 y 79 años, valores por encima del 25 y 36% eran considerados como sobrepeso, y valores del 30 y 42% se consideraban obesidad, en hombres y mujeres respectivamente. Un estado nutricional por debajo del considerado como saludable vendría determinado por un porcentaje de grasa corporal menor del 13% en hombres y 24% en mujeres.

En España, los últimos datos que se han publicado relativos a la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre las personas mayores -Estudio Multi-céntrico EXERNET- (Red de investigación en ejercicio físico y salud para poblaciones especiales; www.spanishexernet. com) indican que ésta continúa aumentando; de 81% en 2004[27] a 84% en 2010[12]. Además, datos recientes muestran que el 67% de la población mayor de 65 años tiene un exceso de masa grasa y el 56% sufre de obesidad central[12].

Como consecuencia de estas cifras, y teniendo presente que el sobrepeso, la obesidad y el modelo de redistribución de la masa grasa durante el envejecimiento están vinculados a un aumento de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, elevado colesterol LDL e incluso algunos tipos de cáncer[28,29], parece evidente que estas cifras deben ser tenidas muy en cuenta desde el punto de vista de la salud púbica en España.

Sarcopenia

Se entiende por sarcopenia el descenso de la masa muscular esquelética que ocurre durante el proceso de envejecimiento. Los principales puntos de corte usados en la mayoría de los estudios para definir la sarcopenia vienen determinados por Baumgartner et al.[30] y Janssen et al.[31]. Baumgartner definió sarcopenia como "la masa muscular esquelética apendicular dividida por la altura al cuadrado en metros (índice de masa muscular)" dos desviaciones estándar o más por debajo de los valores de referencia para individuos jóvenes y saludables, medida con absorciometría fotónica dual de rayos X (DXA). Janssen propuso convertir la masa muscular esquelética absoluta (kg) en porcentaje del peso (masa muscular/masa corporal x 100) y definir sarcopenia como más de una desviación estándar por debajo de los valores de referencia para individuos jóvenes y saludables determinada mediante impedancia bio-eléctrica.

El hecho de que todavía no exista un consenso en el nivel de masa muscular por debajo del cual diagnosticar la sarcopenia, hace que la prevalencia de esta patología pueda tener grandes variaciones entre estudios. Baumgartner et al.[30] encontraron un 13% de personas con sarcopenia a la edad de 65 años, un 24% a los 70 y hasta un 50% en personas mayores de 80 años. En otro estudio realizado por Melton et al.[32] la prevalencia era bastante menor, con un 10% para hombres y 8% para mujeres entre 60 y 69 años, y un 40% y 18% para hombres y mujeres por encima de los 80 años.

Obesidad sarcopénica

El descenso de la masa muscular que acontece a lo largo del proceso de envejecimiento no es un fenómeno aislado, sino que está fuertemente ligado a un paralelo aumento de la masa grasa[17]. Debido a esta actuación sinérgica del tejido graso y muscular, en personas mayores aparece un nuevo concepto de vital importancia desde el punto de vista de la salud y su relación con el grado de dependencia que tendrán las personas mayores, la obesidad sarcopénica (OS). Debido a la relativa novedad de este concepto, todavía no existe un consenso en cuanto a su cálculo y por ello actualmente existen diferentes definiciones de la misma, que pueden hacer variar los resultados encontrados entre estu-

Tabla III
Categorías para el diagnóstico de la osteoporosis

Clasificación	
1. Normal	DMO mayor que 1 desviación estándar por debajo de los adultos jóvenes de referencia (T-score ≥ -1 DE).
2. Osteopenia	DMO más de una desviación estándar por debajo de los adultos jóvenes de referencia pero menos de 2,5 DE (T-score < -1 y > -2,5 DE).
3. Osteoporosis	DMO 2,5 DE o más por debajo de los adultos jóvenes de referencia (T-score ≤ 2,5 DE).
4. Osteoporosis severa	DMO 2,5 DE o más por debajo de los adultos jóvenes de referencia en presencia de 1 o más fracturas por fragilidad.

dios. A pesar de que la primera mención que se encuentra en la literatura científica del término OS parece ser un trabajo publicado por Heber et al.[33] en 1996, no sería hasta años posteriores cuando otros autores la definieran de forma más precisa. Según Baumgartner et al., OS se define como la presencia simultánea de una masa muscular esquelética 2 desviaciones estándar por debajo de la media para población joven (< 7,26 kg/m^2 en hombres y < 5,45 kg/m^2 en mujeres) y un porcentaje de grasa corporal mayor que la mediana (> 27% en hombres y > 38% en mujeres)[34]. Estudios posteriores definen la OS como los dos quintiles más bajos de masa muscular (< 9,12 kg/m^2 en hombres y < 6,53 kg/m^2 en mujeres[35]; < 5,7 kg/m^2 en mujeres[36] o < 8,61 kg/m^2 en hombres y < 6,19 kg/m^2 en mujeres[12]) y los dos quintiles más altos de masa grasa (> 37,16% en hombres y > 40,01% en mujeres[35]; > 42,9% en mujeres[36] o > 30,33% en hombres y > 40,9% en mujeres[12]). Un estudio más reciente realizado por Kim et al.[37] desarrolló una nueva fórmula para definir OS usando la definición previa de Janssen para determinar sarcopenia (porcentaje de masa muscular menor del 35,7% y 30,7% del peso total, hombres y mujeres respectivamente) y la de Davison para determinar la obesidad (porcentaje de masa grasa superior al 20,1% en hombres y 31,7% en mujeres).

Al igual que ocurre con la sarcopenia, la incidencia de este nuevo concepto depende en gran medida de la ecuación utilizada[37], pudiendo variar entre un 3 y un 17,7% entre diferentes estudios[38]. En España, en el año 2011 y en el marco del Proyecto Multi-centrico EXERNET, se ha conocido que la obesidad sarcopénica está presente en el 15% de la población mayor de 65 años, y que esta proporción aumenta con la edad, alcanzando cifras superiores al 20% en personas mayores de 70 y 75 años. Curiosamente, este fenómeno (prevalencias superiores al 20%) ocurre de forma más temprana en hombres que en mujeres[12].

Osteopenia/osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética vinculada a la edad, caracterizada por una reducida masa ósea y un deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, con un consecuente aumento de la fragilidad de los huesos y susceptibilidad a la fractura de las personas que la padecen[39]. Aunque el diagnóstico de la enfermedad se centra en la evaluación cuantitativa de la densidad mineral ósea, medida considerada principal determinante de la fuerza ósea y utilizada para medir la severidad de la patología, la importancia clínica de la osteoporosis radica en las fracturas que de ella se derivan.

El DXA es habitualmente la técnica más extendida y empleada para el diagnóstico de la enfermedad y con ella se obtienen valores tanto del contenido (CMO; g) como de la densidad mineral ósea (DMO; g/cm^2). Para el diagnóstico de la osteoporosis, se han establecido 4 categorías para hombres y mujeres adultos en función de la densidad mineral ósea medida con DXA a nivel del cuello del fémur (tabla III)[40].

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2006, la osteoporosis afecta a un 14,9% de las personas mayores de 65 años[41]. Además, se ha estimado que una de cada dos mujeres con una edad actual de 50 años desarrollará una fractura osteoporótica a lo largo de su vida. En conjunto, el número de fracturas osteoporóticas en hombres y mujeres de Europa alcanza la cifra de 3,8 millones, ocasionando un coste de 32 billones de euros anuales[42].

Factores determinantes de los cambios en la composición corporal durante el proceso de envejecimiento

Los cambios en la composición corporal asociados al envejecimiento son resultado de un proceso multifactorial en el que se pueden ver involucrados factores de muy diversa índole. Se ha observado que las mencionadas patologías asociadas a los cambios de la composición corporal podrían tener algunos desencadenantes comunes.

Factores genéticos

Como ocurre con gran número de patologías y problemas asociados al envejecimiento, la variación entre individuos que se observa en el ritmo de incremento de

masa grasa y descenso de la masa muscular y densidad mineral ósea puede estar parcialmente determinada por factores genéticos[43]. Un ejemplo de la importancia del componente genético sobre la composición corporal se puede observar en la osteoporosis, en la que un historial familiar con presencia de fracturas osteoporóticas se considera como un importante factor de riesgo independientemente de la DMO[44].

De hecho, se ha estimado a través de estudios realizados en gemelos que la genética puede influir hasta un 60-70% sobre la antropometría[45], siendo esta influencia diferente en hombres y mujeres dependiendo del parámetro antropométrico medido. Sin embargo, Holzapfel et al.[46] mostraron que la influencia de varios polimorfismos sobre el IMC era únicamente del 0,006%, siendo ligeramente mayor la influencia del estilo de vida. Datos confirmados a su vez por otro estudio, en el que se demuestra que la genética tiene una modesta contribución al desarrollo de la masa libre de grasa y masa ósea, sugiriendo la importancia del estilo de vida sobre el desarrollo de las mismas[47].

Cambios hormonales

Paralelamente al descenso de la masa muscular y ósea, se produce una disminución de los niveles de hormonas sexuales a lo largo del proceso de envejecimiento[48]. El hecho de que los niveles de testosterona disminuyan de una manera más gradual que los de estrógeno, podría ser una de las causas por las que la pérdida de masa ósea en hombres se produce más lentamente. Por otra parte, el paulatino descenso de la hormona del crecimiento, andrógenos y estrógenos que se produce con la edad parece estar también muy vinculado a la reducción de la masa magra y desarrollo de sarcopenia[49].

La leptina, hormona neuroendocrina liberada por las células adiposas al torrente sanguíneo actúa como factor de señalización desde el tejido adiposo hasta el Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo una señal de saciedad del hambre e incremento del metabolismo[50]. Se ha observado que las concentraciones de esta hormona están más elevadas en las personas mayores, especialmente en hombres, en los que el descenso de los niveles de testosterona provocan un aumento de la concentración de leptina[51], pudiendo afectar a la regulación de la ingesta y composición corporal[52] a lo largo de la senectud. En relación con la masa ósea, se ha observado que la leptina está asociaciada con diversos marcadores de formación ósea, y que los niveles de dicha hormona pueden influir por tanto en la actividad de los osteoblastos tanto en hombres como en mujeres mayores[53].

Sistema inflamatorio

El envejecimiento "per se" está asociado con un progresivo aumento del nivel de citoquinas pro-inflamatorias, cuyas concentraciones se ha observado que también están muy elevadas en la sarcopenia[54], obesidad[55] y osteoporosis[56].

La grasa es un tejido metabólicamente activo que secreta citoquinas pro-inflamatorias como son la interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α[57]. Cesari et al.[58] informaron que ambas estaban relacionadas positivamente con la masa grasa y negativamente con la masa muscular, participando activamente en el desarrollo de la sarcopenia[54] al provocar una pérdida involuntaria de la masa libre de grasa sin que el descenso del peso esté inicialmente presente.

Existen también teorías que sugieren que la inflamación contribuye significativamente al desarrollo de la osteoporosis[59,60]. La artritis reumatoide es un claro ejemplo en el que las citoquinas proinflamatorias liberadas (IL-1, TNF-α) son en parte responsables de la destrucción del hueso y cartílago[61]. Además, otros estudios han observado que la producción de IL-1, IL-6 y TNF-α está correlacionada positivamente con la reabsorción ósea y pérdida de hueso de la columna en mujeres saludables pre y post-menopáusicas[62].

Sin embargo, otros estudios han sugerido que algunas de las citoquinas habitualmente clasificadas como pro-inflamatorias, podrían ocasionalmente tener un efecto anti-inflamatorio en el organismo humano[63], especialmente después de la realización de ejercicio[64]. Además, Pedersen et al.[65] demostraron que la masa muscular de las personas mayores tiene la misma capacidad para producir IL-6 durante el ejercicio que en personas jóvenes.

Estilo de vida

Si bien los cambios en la composición corporal son consecuencia de un proceso multifactorial y se producen a lo largo del proceso de envejecimiento incluso en personas sanas, existen evidencias de que el estilo de vida juega un papel de especial relevancia sobre la masa grasa, muscular y ósea. Concretamente, la OMS aboga por la nutrición y la actividad física como factores de gran influencia sobre la composición corporal de las personas mayores[66].

El envejecimiento está asociado con un deterioro de la capacidad para regular la ingesta de energía. Las personas mayores son menos capaces de adaptarse a los periodos de sobre o sub-ingesta, y de volver a su peso corporal habitual después de estos periodos, lo que les hace más susceptibles a los cambios de peso[67].

El incremento del peso y la masa grasa durante la primera etapa del envejecimiento puede estar originado por el descenso del gasto de energía total derivado de una disminución de la actividad física y del metabolismo basal[68] en presencia de una ingesta calórica estable o aumentada. Por el contrario, existen multitud de factores que durante la senectud contribuyen a un déficit en la ingesta y que suelen conllevar un aumento del ritmo de pérdida de masa corporal, muscular y ósea en

este grupo de población[69,70]: disminución del factor agradable de la comida provocado por la pérdida del gusto y el olfato, pérdida de apetito causado por las citoquinas pro-inflamatorias y aumento de los niveles de leptina, deficiente salud oral y estado dental, coexistencia de otras enfermedades y efectos secundarios de los fármacos para las mismas, demencia, depresión, vaciado gástrico ralentizado y/o reducción de la capacidad del estómago. Independientemente de la causa, la pérdida de peso corporal se asocia con la aparición y desarrollo de la sarcopenia y la osteoporosis por una aceleración de la pérdida de masa muscular y masa ósea.

Por otra parte, en el caso de la osteoporosis, la ingesta de calcio así como de vitamina D parece tener un papel fundamental en la prevención y tratamiento de esta patología[71,72], mientras que el consumo de cafeína o alcohol, tradicionalmente considerados como factores de riesgo en el desarrollo de osteoporosis, no parece tener un efecto negativo sobre el desarrollo de esta patología[72,73].

En relación a la actividad física, con el aumento del nivel de sedentarismo que acontece durante el envejecimiento, se produce un aumento de la masa grasa y descenso de la masa muscular que al mismo tiempo favorece que la actividad física se vuelva cada vez más escasa y así sucesivamente.

Gran cantidad de estudios han demostrado que tanto la actividad física, medida preferiblemente a través de acelerómetros[74], como programas específicos de entrenamiento son capaces de revertir (al menos parcialmente) los cambios de la composición corporal en personas mayores inicialmente sedentarias, lo que parece indicar que un estilo de vida activo es capaz de preservar la masa muscular, masa grasa y masa ósea en unos niveles saludables[75,76]. Además, también se ha demostrado que aquellas personas físicamente activas a lo largo de la vida tienen menor riesgo de sufrir patologías asociadas a la composición corporal que aquellas personas con un estilo de vida sedentario[77].

Conclusión

El incremento de la masa grasa, así como la disminución de la masa muscular y ósea que se produce durante el proceso de envejecimiento lleva consigo la aparición de diversas patologías como la obesidad, sarcopenia, obesidad sarcopénica u osteoporosis, contribuyendo a la disminución de la salud y la calidad de vida de las personas mayores que las padecen. Si bien es cierto que estos cambios son fruto de un proceso multifactorial y que se producen durante el envejecimiento de forma natural, el estilo de vida (actividad física y/o alimentación) puede desempeñar un papel fundamental en su desarrollo y evolución y por tanto intervenciones dirigidas a optimizar estos aspectos podrían ser de vital importancia para el mantenimiento de una composición corporal saludable en este tipo de población.

Agradecimientos

El presente documento ha sido financiado por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (104/07) y la Universidad de Zaragoza (UZ 2008-BIO-01). AGC ha recibido una beca del Gobierno de Aragón (B059/09).

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta personas mayores 2010.
2. United Nations. World Population Prospects: The 2006 Revision 2008.
3. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, Shimomura I, Tarui S, Matsuzawa Y. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 207-2.
4. Rush EC, Freitas I, Plank LD. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults. *Br J Nutr* 2009; 102: 632-41.
5. Kyle UG, Genton L, Gremion G, Slosman DO, Pichard C. Aging, physical activity and height-normalized body composition parameters. *Clin Nutr* 2004; 23: 79-88.
6. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405-11.
7. Carmelli D, McElroy MR, Rosenman RH. Longitudinal changes in fat distribution in the Western Collaborative Group Study: a 23-year follow-up. *Int J Obes* 1991; 15: 67-74.
8. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 663-72.
9. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, Blunt BA, Harris TB. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol* 2003; 94: 2368-74.
10. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 475-82.
11. Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, Roynette C, Paoloni-Giacobino A, Hans D, Genton L, Pichard C. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clin Nutr* 2006; 25: 573-80.
12. Gomez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E, Albers U, Aznar S, Villa G, Espino L, Gusi N, González-Gross M, Casajus JA, Ara I. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obes Rev* 2011; 12 (8): 583-92.
13. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, Pichard C. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1633-40.
14. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M307-16.
15. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988; 84: 275-94.
16. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89: 81-8.
17. Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, Pierson RN, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Weight

stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E366-75.
18. Lauretani F, Bandinelli S, Griswold ME, Maggio M, Semba R, Guralnik JM, Ferrucci L. Longitudinal changes in BMD and bone geometry in a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 400-8.
19. Szulc P, Delmas PD. Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 495-503.
20. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1458-67.
21. Bellantoni M, Blackman M. The Menopause. Handbook of the Biology of Aging. San Diego, Academic Press 1996.
22. Ara Royo I, Vicente Rodríguez G, Pérez Gómez J, Dorado García C, Calbet J. Leptin and body composition. *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte* 2003; 20: 42-51.
23. WHO. Expert Committee on Physical Status: The use and interpretation of anthropometric physical status 2005.
24. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
25. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in the heights of men and women: consequential effects on body mass index. *Epidemiol Rev* 1999; 21: 247-60.
26. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694-701.
27. Gutierrez-Fisac JL, Lopez E, Banegas JR, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-5.
28. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
29. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.
30. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-63.
31. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889-96.
32. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 625-30.
33. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 472S-77S.
34. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 437-48.
35. Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, Dietz WH. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1802-9.
36. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, Sergi G, Bosello O, Zamboni M. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 234-41.
37. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 885-92.
38. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693-700.
39. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
40. World Health Organization (WHO). Assessment of osteoporosis at the primary health care level 2007.
41. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud. Tablas nacionales 2006. Estado de salud. *Ministerio de Sanidad y Política Social* 2008.
42. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16: 229-38.
43. Livshits G, Kato BS, Wilson SG, Spector TD. Linkage of genes to total lean body mass in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3171-6.
44. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35: 1029-37.
45. Hasselbalch AL. Genetics of dietary habits and obesity - a twin study. *Dan Med Bull* 2010; 57: B4182.
46. Holzapfel C, Grallert H, Huth C, Wahl S, Fischer B, Doring A, Ruckert IM, Hinney A, Hebebrand J, Wichmann HE, Hauner H, Illig T, Heid IM. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1538-45.
47. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 2076-81.
48. Leifke E, Gorenoi V, Wichers C, Von Zur Muhlen A, Von Buren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689-95.
49. Kamel HK, Maas D, Duthie EH, Jr. Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging* 2002; 19: 865-77.
50. Norman A LG (1997) Hormones. San Diego, California: Academia Press.
51. Morley JE, Miller DK, Perry HM, 3rd, Patrick P, Guigoz Y, Vellas B. Anorexia of aging, leptin, and the Mini Nutritional Assessment. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 1999; 1: 67-76; discussion 77.
52. Barrios Ospino Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernandez M, Flores A, González M. [Relation between leptin serun with weight and body fat distribution in postmenopausal women]. *Nutr Hosp* 2010; 25: 80-4.
53. Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, Chandani AK, Wilson JM, Baumgartner RN. Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 281-6.
54. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 183-97.
55. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-66.
56. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
57. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9; quiz 20.
58. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L, Palla SL, Ambrosius WT, Tracy RP, Pahor M. Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 428-34.
59. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408: 535-6.
60. Lorenzo J. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions. *J Clin Invest* 2000; 106: 749-52.
61. Saidenberg-Kermanac'h N, Cohen-Solal M, Bessis N, De Vernejoul MC, Boissier MC. Role for osteoprotegerin in rheumatoid inflammation. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 9-13.
62. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J. Serum interleukin 6 is a

major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2032-42.
63. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-32.
64. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *Faseb J* 2003; 17: 884-6.
65. Pedersen M, Steensberg A, Keller C, Osada T, Zacho M, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Does the aging skeletal muscle maintain its endocrine function? *Exerc Immunol Rev* 2004; 10: 42-55.
66. World Health Organization (WHO). Keep fit for life. Meeting the nutritional needs of older persons. Geneva 2002.
67. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, Evans WJ, Tsay R, Rasmussen H, Fiatarone M, Cortiella J, Dallal GE, Young VR. Control of food intake in older men. *JAMA* 1994; 272: 1601-6.
68. Elia M, Ritz P, Stubbs RJ. Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (Suppl 3): S92-103.
69. Morley JE. Decreased food intake with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (2): 81-8.
70. Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J* 2006; 82: 2-8.
71. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 745-50.
72. Cheng S, Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, He Y, Kern M, Lappin M, Tylavsky F, Casal D, Harris S, Genant HK. Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporos Int* 1999; 10: 495-504.
73. Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Judd HL, Melton LJ, 3rd. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 465-71.
74. Garatachea N, Torres Luque G, Gonzalez Gallego J. Physical activity and energy expenditure measurements using accelerometers in older adults. *Nutr Hosp* 2010; 25: 224-30.
75. Kohrt WM, Malley MT, Dalsky GP, Holloszy JO. Body composition of healthy sedentary and trained, young and older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 832-7.
76. Hansen RD, Allen BJ. Fat-free mass components in active vs sedentary females aged 55-75 yr. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 735-6.
77. Hamer M, Ingle L, Carroll S, Stamatakis E. Physical Activity and Cardiovascular Mortality Risk: Possible Protective Mechanisms? *Med Sci Sports Exerc* 2011.
78. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 339-48.
79. Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, Sheffield-Moore M, Chinkes D, Aarsland A, Urban R, Wolfe RR. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3864-71.
80. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001; 2: 165-71.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):31-45
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Dietary fibre and cardiovascular health

F. J. Sánchez-Muniz

Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. España.

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality and morbidity in developed countries. CVD is an inflammatory disease associated with risk factors that include hypercholesterolemia and hypertension. Furthermore, the evolution of this disease depends on the amount of modified lipoproteins (e.g. oxidized) present in the arterial subendothelium. Diet is considered the cornerstone for CVD treatment, as it can lower not only atherogenic lipoprotein levels and degree of oxidation, but also blood pressure, thrombogenesis and concentrations of some relevant factors (e.g. homocystein).Among different diets, the Mediterranean diet stands out due to their benefits on several health benefits, in particular with regard to CVD. Rich in vegetable foods, this diet contributes both quantitatively and qualitatively to essential fibre compounds (cellulose, hemicellulose, gums, mucilages, pectins, oligosaccharides, lignins, etc.). The present paper analyzes the effects of fibre consumption on a) cholesterol and lipoprotein levels; b) systolic and diastolic blood pressures; and c) antioxidant availability and profile. Some studies and meta-analysis are revised, as the possible mechanisms by which fibre may decrease plasma total cholesterol and LDL-cholesterol and blood pressure and to act as antioxidant, as well. In addition, author's own publications regarding the effect of fibre matrix (e.g. seaweeds) on arylesterase and the gene expression of some key antioxidant enzymes are reviewed. The paper also includes data concerning the possible interaction between fibre and some hypolipemic drugs, which may make it possible to attain similar hypolipemic effects with lower dosages, with the consequent decrease in possible side effects. The review concludes with a summary of nutritional objectives related to the consumption of carbohydrates and fibre supplements.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:31-45)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5560

Key words: *Fibre. Cholesterol. Lipoproteins. Blood pressure. Antioxidants.*

Correspondence: Francisco José Sánchez-Muniz.
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia.
Plaza Ramón y Cajal, s/n.
28040 Madrid.
E-mail: frasan@farm.ucm.es

Recibido: 22-VI-2011.
1.ª Revisión: 14-X-2011.
Aceptado: 14-X-2011.

FIBRA DIETÉTICA Y SALUD CARDIOVASCULAR

Resumen

La enfermedad cardiovascular (EC) sigue siendo la causa más frecuente de morbi-mortalidad en los países desarrollados. Es considerada una enfermedad inflamatoria asociada a la presencia de algunos factores de riesgo como hipercolesterolemia e hipertensión. El desarrollo de la EC depende de la cantidad de lipoproteínas modificadas (p.e. oxidadas) presente a nivel del espacio subendotelial arterial. La dieta se considera piedra angular en el tratamiento de la EC, ya que no sólo puede reducir el nivel y la oxidación de las lipoproteínas aterogénicas, la presión arterial sino el impacto de algunos factores relevantes (p.e. trombogénesis, homocisteína). Resalta entre muchas dietas la tipo mediterráneo debido a sus beneficios contrastados en múltiples aspectos de salud. La dieta mediterránea contiene una amplia variedad de vegetales que aportan la mayoría de los componentes (celulosa, hemicelulosa, gomas, mucílagos, pectinas, oligosacáridos, ligninas, etc) que integran el concepto de fibra tanto cuantitativa como cualitativamente. De algunos de ellos hay clara evidencia científica de sus beneficios bajo el punto de vista de la EC. La revisión se ha estructurado en los siguientes puntos que analizan los efectos de la fibra dietética sobre a) el contenido plasmático de colesterol y lipoproteínas; b) la presión arterial sistólica y diastólica y c) la capacidad y perfil antioxidante. Se revisan algunos estudios y meta-análisis, se proponen posibles mecanismos por los que la fibra dietética disminuye los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y presión arterial y actúa como antioxidante. Además se revisan algunas publicaciones propias sobre los efectos de una matriz fibrosa (algas) sobre la actividad de la arilesterasa y la expresión génica de enzimas antioxidantes clave. El artículo también revisa la posible interacción de la fibra con fármacos hipolipemiantes. Esta interacción permitiría reducir la dosis del fármaco y los posibles efectos secundarios. La revisión termina con algunos objetivos nutricionales relacionados con el consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono y fibra dietética.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:31-45)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5560

Palabras clave: *Fibra dietética. Colesterol. Lipoproteínas. Presión arterial. Antioxidantes.*

Abbreviations

AE: Arylesterase.
CI: Confidence interval.
CHD: Coronary heart disease.
CVD: Cardiovascular disease.
HDL: High density lipoproteins.
LDL: Low density lipoproteins.
rLDL: LDL receptors.
MI: Miocardial infarction.
RR: Relative risk.
SOD: Superoxide dismutase.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death and disability in developer countries[1] and was predicted by the WHO to become the major cause of mortality in developing countries by 2010.[2]

Atherosclerosis, a process characterized by endothelial dysfunction,[3] is associated with several risk factors such as hypertension,[4] smoking,[5] and hypercholesterolemia.[6] At present CVD is considered an inflammatory disease. In its initial phase cholesterol and free radical deposition in macrophages and smooth cells in the arterial vessel take place. This process is related to elevated presence of low-density lipoproteins (LDL),[3,7] Lp(a),[8] and lipoprotein remnants [e.g. remnants of chylomicrons, intermedium lipoproteins (IDL)], at the subendothelial arterial level.[7] This process is also characterized by local inflammation, myocyte proliferation and vascular calcification.[3] Most of the times, arterial thrombosis, which is associated with plaque disruption and aggravated by high levels of fibrinogen and coagulation factors and vasoconstriction, represents a terminal event due to vascular stenosis or occlusion.[3]

Arterial blood pressure is a key factor in the development of CVD. In fact, the WHO recognizes arterial hypertension as the most prevalent CVD in the world.[1] Hypercholesterolemia appears to be another critical factor, as CVD is uncommon in societies in which blood cholesterol levels is low.[6] Smoking, which induces arrhythmia and/or alterations of the lipoprotein profile and thrombogenic factors, has long been recognized as a major CVD risk factor.[5,9]

It has recently been suggested that insulin resistance is a key contributor to the metabolic syndrome, a cluster of medical conditions in which overweight/obesity, dislipemia, hyperglycemia, and hypertension also play important roles and highly contributes to CVD risk.[10,11] Insulin resistance is related to the presence of TNFα, cortisol, glucagon, and other factors that decrease glucose tolerance, induce an atherogenic lipid profile (phenotype B LDL), and increase insulinemia. In turn, among other effects, insulinemia activates the sympathetic nervous system and promotes Na retention and smooth muscle cell proliferation[10-12] (fig. 1).

Controlling the modifiable risk factors can help prevent CVD. Both the lipoprotein profile and blood pressure, which clearly affect endothelial function and arterial health, can be improved through dietotherapy.

Table I summarized central dietary that must be considered in the prophylaxis and treatment of CVD.[13,14] The adequate intake of dietary fibre through the high consumption of fruits and vegetables characteristic of the Mediterranean diet[15] makes possible to achieve all

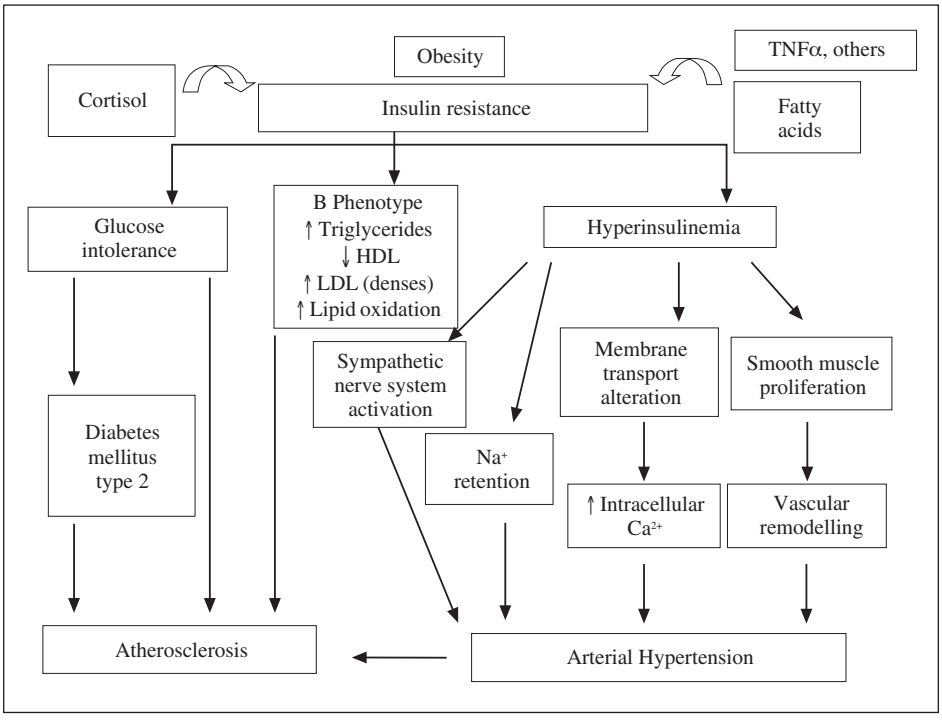


Fig. 1.—Different factors that induce insulin resistance and affect major components of the metabolic syndrome (glucose intolerance, lipoprotein B phenotype, hyperinsulinism), modified from Rubiés-Prat[12].

Table I
Four main facts for adults to warrant a low cardiovascular disease risk

Healthy eating profile	*Appropriate body weight*	*Correct lipoprotein profile*	*Adequate blood pressure*
Consume plural diets type Mediterranean one. Include variety of fruit and vegetables (5 times/day), cereals (4-6 times/days), legumes (2-4 times/week). Consume low fat dairy products, poultry, fish, and lean meat. Control the culinary oil Eat 4-5 times/day Avoid long fasting periods. Do exercise (at least 30 min/day).	Adapt healthy way of leaving to get adequate body weight and BMI (1). Get outcome/income energy balance. Adjust body weight to get a BMI 20-25 kg/m^2(1). To lose weight, when necessary, follow hypocaloric diet, preferably balanced-hypocaloric diets (type Mediterranean diet). Avoid long fasting periods. Slim eating. Control the culinary oil Do exercise (at least 30 min/day).	Adapt healthy way of leaving to have plasma total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides below 200 mg/dl, 130 mg/dl, 110 mg/dl, respectively (2). Limit food rich in saturated fat and cholesterol. Consume unsaturated fat (preferably monounsaturated and avoid excess of polyunsaturated) from vegetables, fish, legumes, nuts, and similar. Keep adequate body weight. Control the culinary oil. Do exercise (at least 30 min/day).	Adapt healthy way of leaving to have systolic and diastolic blood pressures below 130 and 85 mmHg, respectively (3). Keep adequate body weight. Maintain a plural diet rich in vegetables, fruits and low fat content dairy food. Consume oily fish (twice a week) Decrease salt and alcohol consumption (avoid excessive Na restriction, mainly in non-sensible salt individuals). Control the culinary oil. Do exercise (at least 30 min/day).

Adapted from AHA[13] and Sánchez-Muniz & Nus[14]. For children and adolescents (1) use national percentile tables according to sex and age[125]; (2) keep total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels < 175mg/dl, < 110 mg/dl, and < 100 mg/dl, respectively in children[126]; (3) use national percentile tables according to sex and age in children[127].

four objectives enumerated in table I (healthy diet, correct body weight, acceptable lipoprotein profile, and normal blood pressure).

Notwithstanding the numerous attempts to clarify the concept of dietary fibre since the 1970's, no consensus has yet been reached with regard to the definition of this term. One of the most frequently cited definitions is *(sic)* "Dietary fibre is the edible parts of plants or analogous carbohydrates that are resistant to digestion and absorption in the human small intestine with complete or partial fermentation in the large intestine. Dietary fibre includes polysaccharides, oligosaccharides, lignin and associated plant substances".[16] In addition "analogous carbohydrates" is defined as those carbohydrates-based food ingredients that are non-digestible and non-absorbable, and which are similar to plant dietary fibre for which

Table II
Major effects of fibre related to CVD

Organ or body location	*Increase*	*Decrease*
Food Intake		Diet energy density
Stomach		Gastric emptying (saciety signal) Lipid emulsification Lipolysis
Pancreas	Enzyme secretion	
Liver	Lipoprotein uptake Cholesterol synthesis Bile acid synthesis and secretion	Lipogenesis
Peripheral tissues	Insulin sensitivity	
Plasma		Postprandial lipemia Postprandial lipoproteinemia (?) Fasting total cholesterol Fasting LDL cholesterol
Small intestine	Bile acid binding Sterol binding	Lipid emulsification Lipolysis Mucosal uptake and re-secretion
Large intestine	Fermentation Short chain fatty acid production	
Feces (excretion)	Bile acids Sterols (?) Fat	

(?) No clear evidence exists, although most study data suggest that this effect occurs. Modified from Lairon et al.[41].

most of the dietary fibre research has encompassed".[16] The numerous compounds of which the different types of fibre are composed, and certain elements associated with fibre (e.g. polyphenols, minerals), make it necessary to accurately speak of dietary fibres in the plural, despite the fact that fibre is considered a biological entity. The distinct composition of the different fibre types explains the plurality of functions ascribes to this food component, including their water retention capacity, absorption properties (bile salt, glucose, and fat absorption binding capacity), tendency to form gels, viscosity, fermentability, and ability to modify gut microbiota composition,[17,18,19] these dietary components can affect metabolism and modify certain CVD risk factors, improving the prognosis of CVD and reducing the probability of cardiovascular events (table II).

In addition, dietary fibres present potential functions that were unknown until recently. The science of nutrigenomics deals with the effects of diet, including those of fibres on the genoma.[20,21] Diet including fibre, can interact with our microbiota genoma and modify itself gene expression. Moreover, it can be hypothesized that many compounds produced by human microbiota such as enzymes, interleukins and short-chain fatty acids could affect the cellular transcription, translation, and post-translational events of the microbiota and those of neighboring colonocytes (fig. 2).

Ample epidemiological evidence exists from follow-up studies performed in large prospective cohorts that examine the hypothesis that higher intake of dietary fibre is inversely related to the risk of CVD and myocardial infarction (MI).

One study of obliged reference is that of Liu et al.[22] that using a semi-quantitative food frequency questionnaire assessed dietary fibre intake among 39,876 female health professionals with no previous history of CVD or cancer. Women were subsequently followed for an average of six years for incidence of nonfatal MI, stroke, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass graft or death due to CVD confirmed by medical records or death certificates. During the follow-up, 570 incident cases of CVD with 177 MIs were documented. A significant inverse association was observed between dietary fibre intake and CVD risk. Comparing the highest quintile of fibre intake (median: 26.3 g/day) with the lowest quintile (median: 12.5 g/day), the relative risks (RR) were 0.65 (95% confidence interval [CI]: 0.51, 0.84) for total CVD and 0.46 (95% CI: 0.30, 0.72) for MI. In this publication[22] it also has shown a comparison of the results between dietary fibre intake and CVD risk in 10 known epidemiological studies.[23-32] Pooled results suggest that the RR of CVD is reduced 15% for each 10 g dietary fibre consumed. Interestingly, a stronger association was found on CVD protection for cereal fibre than for vegetable or fruit fibres consumptions (fig. 3).

Although CVD is a multifactorial disease in which several factors are involved, this review, nonetheless, deals specifically in the effect of dietary fibres (in this review dietary fibre) on three CVD-key parameters from which adequate scientific literature is available: a) cholesterol metabolism; c) blood pressure; and c) antioxidant properties.

Fibre and cholesterol metabolism

The effects of dietary fibre intake on cholesterol metabolism have been studied extensively, although the molecular mechanisms involved are not completely

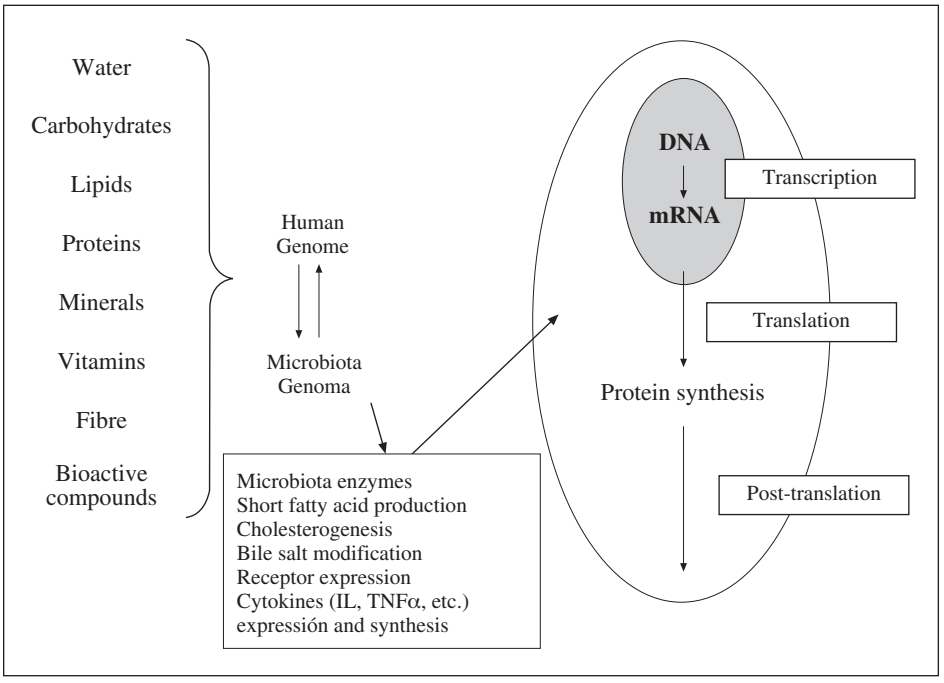


Fig. 2.—Dietary components and gene expression. Note the interaction between human and microbiota genomes and the transcriptional, and post-translational cellular events. Modified from Sánchez-Muniz & Bastida[21].

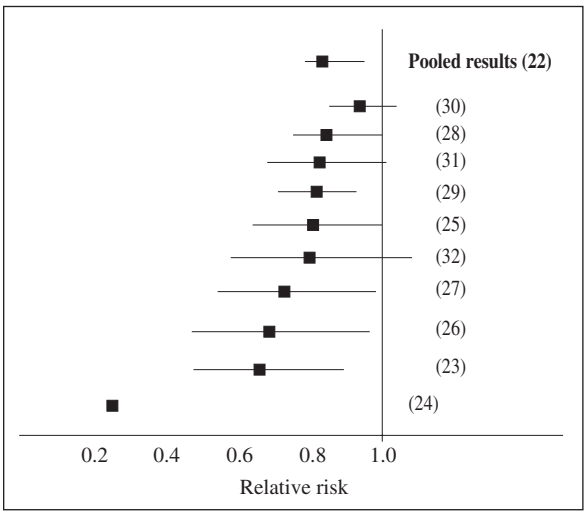


Fig. 3.—Relative risk (95% IC) for different studies revealing association between fibre intake and CVD risk. The Kromhout et al[24] study was excluded in the pooled analysis because information on 95% confidence interval for relative risk cannot be calculated on the basis of published report. In bracket the reference numbers of the study. Modified from Liu et al.[22]

known. It has been known for years that vegetarians and semi-vegetarians[33,34] display lower cholesterol and LDL-cholesterol levels, and lower LDL-cholesterol/HDL-cholesterol and cholesterol/HDL-cholesterol ratios than omnivores. Time ago, Keys et al.[35] established that some types of dietary fibre can decrease plasma total cholesterol in humans, several studies have shown that a high consumption of dietary fibre, particularly fermentable fibre (guar gum, β-glucans, glucomannan, pectin, psyllium), significantly decrease serum total cholesterol and LDL-cholesterol levels.[36,3]

Martinez de Prado et al.[38] studying the effect of partial substitution of saw dust, citrus pectin, cellulose and wheat bran found that only pectin was effective reducing plasma cholesterol in hypercholesterolemic casein rabbits. Neutral steroid excretions were higher in pectin fed rabbits.

Babio et al.[39] has recently reviewed some studies that examine the effect of different types and sources of dietary fibre on body weight, glucose metabolism and lipid profile. The authors concluded *(sic)* that clinical studies consistently show that the intake of viscous dietary fibre decreases the LDL-cholesterol levels.

Figure 4 suggests a mechanism by which certain fibres, including lignin and β-glucans, which apparently act as bile salt sequestrants, may reduce plasma LDL-cholesterol levels. By this mechanism dietary fibres partially block the enterohepatic cycle avoiding the liver bile acids re-use and increasing hepatic expression of limiting enzyme 7α-cholesterol hydroxylase (CYP7A1), which transforms cholesterol into cholic acid. This, in turn, assures production of more bile acids while decreasing the cholesterol available for inclusion in lipoproteins (e.g. VLDL).

The fermentability of fibre compounds ranges between 10%-90%. The least fermentable of these compounds include lignin and cellulose, while pectin, gums, resistant starch, mucilage and some oligosaccharides are highly fermentable. Anaerobic fermentation produces CO_2, CH_4, H_2 and short chain fatty acids (butyric, propionic and acetic acids).[17] Production of butyric acid, associated with renewal of microbiota and colonocytes and reduction of intestinal inflammation and risk of neoplasia, increases intestinal health.[17] Algal fibres are less fermentable that those of other plant foods,[18] probably due to their high P content.

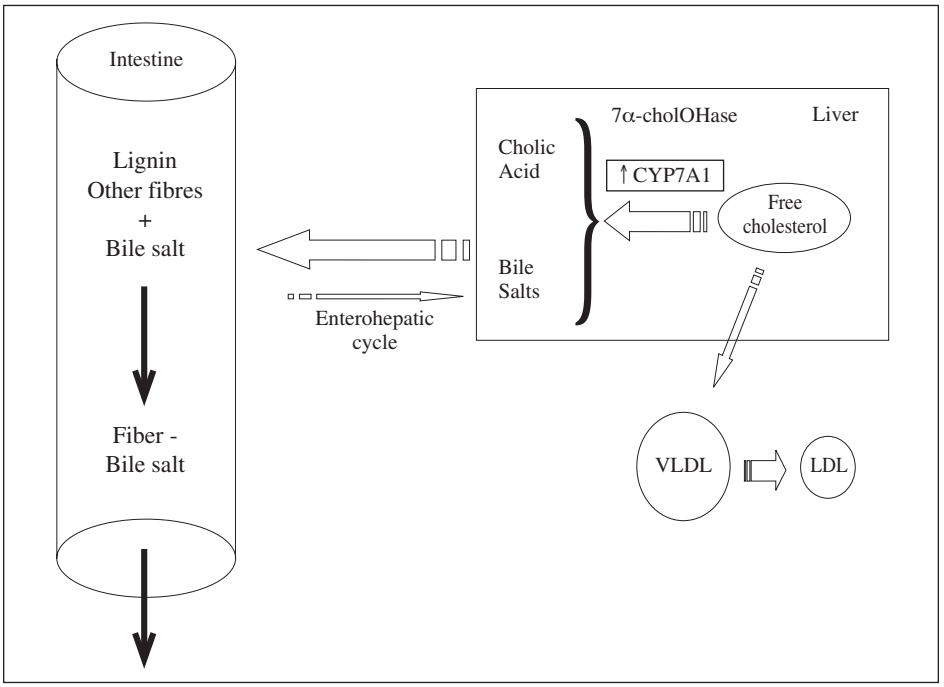


Fig. 4.—Hypocholesterolemic effect of some types of fibres. Scheme of intestine and liver are shown. Lignin and some fibres (e.g. β-glucans) act as bile sequestrants. That mechanism induces a partial block of the enterohepatic cycle, and greater transformation of free cholesterol into cholic acid and bile acids by increasing CYP7A1 expression (7a-cholesterol hydrolase, 7a-cholOHase).[57,58] Thus, less cholesterol is available for VLDL synthesis.

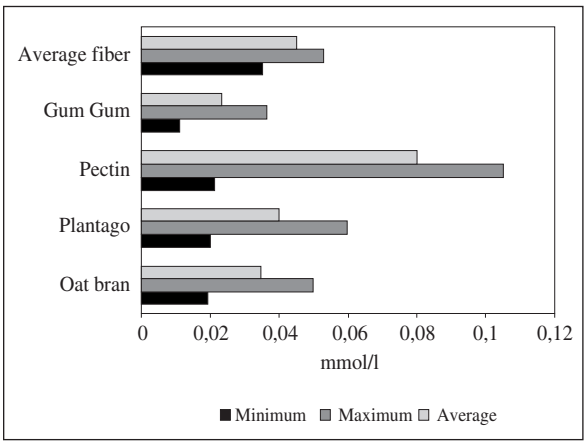


Fig. 5.—Summary of data from meta-analyses in which oat bran, psyllium, pectin, and guar gum were studied[45]. Minimum and maximum correspond to 95% confidence intervals. The figure shows the plasma cholesterol decrease (in mmol/l/g soluble fibre) in 25 studies performed with oat bran in a total of 1600 individuals consuming an average of 5 g/day; in 17 studies performed with psyllium in a total of 757 individuals consuming a mean consumption of 9,1 g; in 7 studies performed with pectin in a total of 277 individual consuming a mean intake of 4,7 g; and in 17 studies performed with Guar gum in a total of 341 individual consuming a mean dose of 17.5 g. Lipid changes were independent of study design, treatment length, and background dietary fat content. Soluble fibre, 2-10 g/d, was associated with small but significant decreases in total cholesterol [-0.045 mmol/l/g soluble fibre(-1) (95% CI: -0.054, -0.035)] and LDL cholesterol [-0.057 mmol/l/g (95% CI: -0.070, -0.044)]. Adapted from Brown et al.[45]

Propionic acid is thought to have hypocholesterolemic properties in rats and pigs,[40] but this was not substantiated by further studies.[41] Alvarez-Leite et al.[42] showed that the reduction in serum cholesterol promoted by guar gum was comparable in germ-free rats and germ-free rats colonized with normal human flora producing short-chain fatty acids. Zhang et al.[43] found similar lowering effect of oat bran supplementation in ileostomized hypercholesterolemic individuals, with a virtual suppressed fermentation process, than in subjects with a functional colon. Thus, the mechanism relating fibre fermentability with the decrease in blood cholesterol concentrations in human can not be supported any longer.

Nillson et al.[44] determined the plasma concentrations of acetate, propionate, and butyrate in a group of healthy volunteers the morning following intake of 8 different cereal-based evening meals whose indigestible carbohydrate contents varied but which all included 50 g of available starch. Each of the study participants consumed all test meals in random order on separate evenings. Individuals whose evening meals consisted of amylose-rich barley kernels or β-glucan-rich barley kernels presented higher plasma butyrate concentrations than those who consumed white wheat bread. At a standardized breakfast following the evening test meals, the postprandial glucose response (incremental area under the curve, 0-120 min) was inversely related to plasma butyrate and acetate concentrations. According to the authors, results support the view that cereal products rich in indigestible carbohydrates may improve glucose tolerance through a mechanism involving their colonic fermentation and generation of SCFA, in which butyric acid may play a role. This mechanism may partially explain the protective effect of whole grains against type 2 diabetes and CVD. As mentioned above, insulin resistance is associated with atherogenic phenotype B LDL[10,11] (fig. 1).

Brown et al.[45] performed a meta-analysis on the effect of different dietary fibres on plasma cholesterol. In 25 studies involving 1,660 individuals, an average daily intake of 5 g of oat fibre (oat bran) led to a net decrease in plasma cholesterol of about 0.037 (CI, -0.022, -0.051) mmol/l /g of soluble fibre. These authors also reported that an average consumption of 9.1 g of psyllium per day in 17 studies (757 individuals) decreased plasma cholesterol by about 0.028 (CI, -0.020, -0.037) mmol/l/g of soluble fibre. Furthermore, in 7 studies involving 277 individuals an average daily intake of 4.7 g of pectin decreased plasma cholesterol by 0.070 (CI, -0022, -0.117) mmol/l/g soluble fibre, while in 17 trials with 342 participants an average daily Guar gum intake of 17.5 g lowered plasma cholesterol levels by about 0.026 (CI, -0.015, -0.035) mmol/l/g of soluble fibre (fig. 5). These authors[45] indicated that the effects on plasma lipids of soluble fibre from oat, psyllium, or pectin were not significantly different and triglycerides and HDL cholesterol were not significantly influenced by soluble fibre. They were unable to compare effects of guar because of the limited number of studies using 2-10 g/d. Brown et al.[45] concluded that the effect is small within the practical range of intake.

In another meta-analysis of 8 controlled trials, Anderson et al.[36] reported that fibre from psyllium *(Plantago ovata)* lowered serum total cholesterol and LDL cholesterol in average by about 4% and 6%, respectively, compared with the results of a dietary placebo.

More recently, AbuMweis et al.[46] have precisely quantified the effect of barley β-glucan on blood lipid concentrations in humans and examined the factors that could affect its efficacy. Eleven eligible randomized clinical trials published from 1989 to 2008 were selected from nine databases. Diets with barley and β-glucan isolated from barley lowered total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentrations by 0.30 mmol/L and 0.27 mmol/L on the average, respectively, compared with control diets. The pattern of the cholesterol-lowering action of barley in this analysis could not be viewed as a dose-dependent response. There were no significant subgroup differences by type of intervention and food matrix. These authors concluded that a dietary approach to reduce LDL cholesterol concentrations should take into account a higher intake of barley products.

Table III summarizes some studies relating dietary fibre consumption and plasma lipids in ample number

Table III

Some observational and epidemiological studies that have examined the association between dietary fibre intake and plasma lipids

Reference	*Participants*	*Study type/length*	*Type of fibre studied*	*Effects observed*
Lairon et al.[47]	4,080	Cross-sectional	Total dietary fibre intake	The highest dietary fibre intake was associated with lower plasma triglycerides in men.
Lairon et al.[48]	5,961	Cross-sectional	Total, soluble and insoluble dietary fibre intakes	The highest total dietary fibre and non-soluble dietary fibre intakes were associated with significantly lower plasma total cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B.
Van Dam et al.[49]	19,750	Cross-sectional dietary patterns were identified by factor analysis	Total dietary fibre intake	3 dietary patterns were identified: rich in fried vegetables and salad; rich red meat and rich in sugar-beverages and white bread. Rich in vegetables and salad was significantly associated with higher HDL-cholesterol concentrations. The other two patterns with higher total cholesterol and different responses in HDL-cholesterol.
Berg et al.[50]	3,452	Cross-sectional. Dietary patterns were identified by cluster analysis	Total dietary fibre intake	A healthy dietary pattern characterized by consumption of dietary fibre was associated with lower rates of serum triglycerides and higher HDL-cholesterol.
Newby et al.[51]	1,516	Cross-sectional	Whole grain, refined grains, and cereal fibre intakes	Whole grain and cereal fibre intakes were inversely associated with a total cholesterol and LDL-cholesterol.

of individuals. Lairon et al. in France found in cross-sectional studies that the highest dietary intake was associated with lower plasma triglyceride[47] and with lower apolipoprotein B, total cholesterol and triglyceride levels.[48] Van Dam et al.[49] in The Netherlands found that a dietary pattern rich in vegetables and salad was associated with higher HDL cholesterol levels. More recently whole grain consumption has been negatively associated with plasma total cholesterol and LDL cholesterol. Berg et al.[50] in Switzerland found that a high dietary fibre diet was associated with low triglyceride and high HDL cholesterol levels. Newby et al.[51] in USA compared whole grain, whole grains, refined grains, and cereal fibre. Whole-grain and cereal fibre intakes were associated with lower body mass index and total cholesterol, LDL cholesterol.

For years, our research group has studied the hypocholesterolemic effect of algae,[18,52] whose dry matter residue is very rich in fibre.[18,19] Ren et al.[53] reported that some seaweed polysaccharides exert hypolipemic effects in rats fed a diet rich in sodium and cholesterol. Sodium alginate, funoran, porphyran, and carrageenan interacted with dietary cholesterol to facilitate its excretion, while dietary agar was almost inactive.[54] Bocanegra et al.[54] found that a Nori supplement displayed modest hypocholesterolemic effects in a cholesterol-enriched diet, while Konbu was unable to even partially block the effect of the dietary hypercholesterolemic agent. Different effects on blood cholesterol levels were observed more recently after inclusion of Nori, Wakame, and Sea Spaghetti in restructured meats.[55,56] These data can be associated with CYP7A1 induction.[56-58]

Effects of dietary fibres on blood pressure

Data concerning the effects of dietary fibres on blood pressure are scarcer than those available on their effects on cholesterol levels, and little is known regarding the mechanisms involved at the present time. It has been suggested that diet (and in turn fibre) by modifying concentrations of LDL and HDL affects arterial endothelia and smooth muscle modifying the arterial contraction tone.[59] Nonetheless, it can be speculated that fibre could influence cardiac input/output and total peripheral resistance by affecting the sympathetic and parasympathetic nervous systems or by modifying concentrations of several local or systemic regulators (e.g. K^+, CO_2, H^+, prostaglandins, thromboxanes, NO).[60] Considering the renal role in blood pressure control, dietary fibres could affect the angiotensin-converting enzyme (ACE) activity. This enzyme, in turn, contributes to the formation of angiotensin II, a powerful vasoconstrictor that induces formation of the hormones noradrenaline, aldosterone, and vasopressin (also known as antidiuretic hormone, ADH).[60] ACE is also involved in converting bradykinin (a vasodilator, natriuretic, and diuretic agent) into inactive degradation products. Dietary fibres are usually associated with antioxidant compounds (e.g. polyphenols) or mineral (major and trace) that may influence the production of regulators of vascular tone including thromboxanes, prostacyclins, serotonin and NO, among others. Moreover, the hypotensive effects of dietary fibres may be associated with the retention of minerals such as K and Mg in their matrix,[18] as some minerals have been related to blood pressure.[61]

Table IV
Effect of different type of fibre consumption on systolic and diastolic blood pressures

Reference (nº)	*Subjects (nº)*	*Study & duration (Wks)*	*Type and amount of fibre (g/day)*	*Mean (95% CI) change in SBP and DBP (mmHg)*
Arvill & Bodin[63]	63	Cross-over (4)	Glucomannan supplement (3.9)	SBP -3.5 (-6.2 to -0.7); DBP -0.1 (-2.3 to 2.1)
Birketvedt et al.[64]	53	Parallel (24)	Insoluble fibre, Pill (4.7)	SBP 0.5 (-6.9 to 7.8); DBP -2.9 (-6.5 to -0.9)
Brussaard et al.[65]	31	Parallel (3)	Fruit/Vegetables (25)	SBP 3.5 (-2.3 to 9.2); DBP 5.0 (-1.9 to 12.0)
Brussaard et al.[65]	32	Parallel (3)	Cereal (19)	SBP 3.5 (-3.2 to 10.9); DBP 1.3 (-7.8 to 10.4)
Brussaard et al.[65]	31	Parallel (3)	Pectin (7.1)	SBP 3.7 (-1.9 to 9.2); DBP 5.4 (-3.5 to 14.2)
Burke et al.[66]	36	Parallel (8)	Cereal (11.2)	SBP -6.5 (-9.0 to -3.9); DBP -2.4 (-4.6 to -0.1)
Elliasson et al.[67]	63	Parallel (12)	Insoluble fibre, Pill (7)	SBP -0.2 (-6.9 to 6.5); DBP -5.4 (-10.2 to -0.7)
Fehily et al.[68]	201	Cross-over (4)	Cereal (12)	SBP -0.5 (-1.8 to 0.9); DBP 0.2 (-1.3 to 1.6)
Hagander et al.[69]	12	Cross-over (8)	Beet (27)	SBP -3.1 (-13.4 to 7.2); DBP 2.5 (-2.9 to 7.8)
He et al.[70]	110	Parallel (12)	Cereal (10.7)	SBP -1.8 (-4.4 to 0.7); DBP -1.8 (-4.2 to 0.6)
Keenan et al.[71]	18	Parallel (6)	Oat (5.5)	SBP -8.8 (-20.3 to 2.8); DBP -7.4 (-13.8 to -0.9)
Little et al.[72]	78	Parallel (8)	Cereal/Vegetable/Fruit (36.4)	SBP -0.2 (-6.7 to 6.2); DBP -0.6 (-5.1 to 3.8)
Margetts et al.[73]	88	Cross-over (6)	Cereal/Fruit (42.8)	SBP -1.3 (-3.0 to 0.5); DBP -1.6 (-3.7 to 0.5)
Nami et al.[74]	16	Parallel (2)	Vegetable (3.5)	SBP -14.4 (-26.1 to -2.8); DBP -6.8 (-10.4 to -3.2)
Onning et al.[75]	52	Cross-over (5)	Cereal (6.7)	SBP -1.7 (-5.3 to 1.8); DBP -2.0 (-5.1 to 1.2)
Rigaud et al.[76]	52	Parallel (26)	Insoluble fibre, Pill (6)	SBP -1.4 (-7.7. to 4.8); DBP 3.1 (-2.1 to 8.3)
Rossner et al.[77]	54	Parallel (8)	Mix fibre, Pill (5)	SBP 2.8 (-6.5 to 12.0); DBP 0.0 (-6.9 to 6.9)
Rossner et al.[77]	41	Parallel (13)	Mix fibre, Pill (7)	SBP 0.0 (-14.1 to 14.1); DBP -6.2 (-15.2 to 2.8)
Rossner et al.[78]	62	Parallel (10)	Mix fibre, Pill (6.5)	SBP 0.9 (-3.6 to 5.3); DBP -3.7 (-6.5 to -0.9)
Ryttig et al.[79]	97	Parallel (11)	Soluble fibre, Pill (7)	SBP 0.0 (-14.1 to 14.1); DBP -3.7 (-8.8 to 1.4)
Ryttig et al.[80]	19	Cross-over (2)	Soluble Fibre, Pill (7.0)	SBP 2.8 (-0.8 to 6.5); DBP no available data
Schlamowitz et al.[81]	46	Parallel (12)	Mix fibre, Pill (7)	SBP -14.4 (-26.1 to -2.3); DBP -3.8 (-9.0 to 1.4)
Solum et al.[82]	70	Parallel (12)	Insoluble fibre, Pill (6)	SBP -9.2 (-21.9 to 3.5); DBP -6.3 (-8.0 to 5.3)
Swain et al.[83]	20	Cross-over (6)	Cereal (19.9)	SBP 2.9 (-2.8 to 8.5); DBP 2.5 (-2.2 to 7.2)
Torrönen et al.[84]	28	Parallel (8)	Oat brand (15.1)	SBP 5.9 (-5.1 to 16.8); DBP 1.3 (-8.1 to 10.6)
Van Horn et al.[86]	80	Parallel (8)	Oat supplement (4.2)	SBP 0.4 (-6.5 to 7.2); DPB -1.5 (-6.6. to 3.5)
Jenkins et al.[87]	10	Cross-over (2)	Fruit/Vegetables (125)	SBP 5.5 (-0.2 to 11.2); DBP -4.6 (-11.5 to 2.3)
Jenkins et al.[87]	68	Cross-over (2)	Cereal/Vegetables/Fruit (20.3)	SBP 4.0 (-1.9 to 10.0); DBP -8.5 (-15.5 to -1.5)
Jenkins et al.[88]	10	Cross-over (4)	Cereal (10)	SBP -1.4 (-5.2 to 2.3); DBP 3.1 (-2.3 to 8.5)
Kelsay et al.[89]	12	Cross-over (4)	Fruit (10.7)	SBP -2.5 (-10.0 to 5.0); DBP -8.5 (-16.9 to 0)
Pins et al.[90]	88	Parallel (12)	Cereal (11.7)	SBP -6.0 (-11.9 to 0.0); DBP -7.1 (-12.7 to -1.5)
Saltzman et al.[91]	43	Parallel (6)	Cereal (3.8)	SBP -4.9 (-10.0 to 0.2); DBP -1.3 (-6.2 to 3.5)
Singh et al.[92]	120	Parallel (12)	Fruit (13.3)	SBP -9.1 (-12.1 to -6.2); DBP -11.3 (-16.5 to -6.2)
Uusitupa et al.[93]	39	Parallel (13)	Guar gum (15)	SBP 0.0 (-13.1 to 13.1); DBP 3.8 (-6.9 to 14.5)

Data adapted from Streppel et al.[62] and Whelton et al.[85] meta-analyses. SPB: Systolic blood pressure; DPB: Diastolic blood pressure.

Our group also has reviewed the hypotensive properties of seaweeds.[19] The effect of algal polysaccharides on blood pressure in rats fed a diet containing 1.5% NaCl, 0.5% bile salts, and 1.5% cholesterol differed according to each polysaccharide. Those that clearly affect blood pressure include fucoidans, alginates and funorane, while glucoronoxyloramnan and porphyran displayed no significant effects at all.

For the present review, the authors selected two meta-analyses, each of which considered several trials dealing with the effect of different types and amounts of fibre on blood pressure. Summary data are presented in table IV. Streppel et al.[62] performed a meta-analysis of random placebo-controlled studies to estimate the effect of fibre supplementation on systolic and diastolic blood pressures. Original articles published during 37 years were included in this meta-analysis[63-84] (table IV). Data were abstracted on fibre dose, fibre type, blood pressure changes, study design features, and study population characteristics. A random-effects model was used for meta-analysis. The results of this meta-analysis indicate that an average dose of 11.5 g/d fibre supplementation lowered systolic blood pressure by 1.13 mmHg (95% confidence interval: -2.49 to 0.23) and

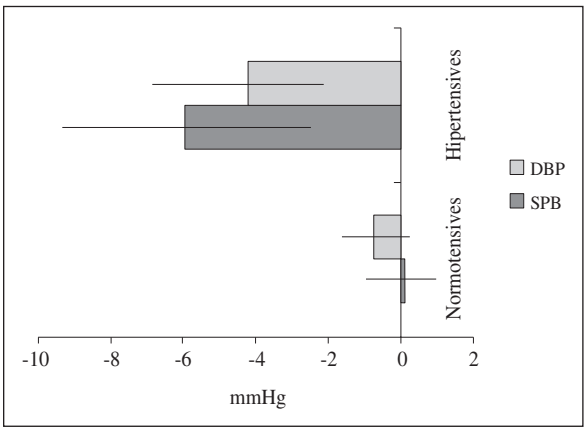


Fig. 6.—Mean net change in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) with their corresponding CI 95% confidence intervals for trials confined to hypertensive patients compared with trials conducted in normotensive patients. Modified from Welton et al.[85]

diastolic blood pressure by 1.26 mmHg (CI -2.04 to -0.48). Reductions in blood pressure tended to be greater in older (> 40 years) and hypertensive populations than in younger and normotensive ones. This meta-analysis concluded with the following recommendation *(sic)* "Increasing the intake of fibre in Western populations, where intake is far below recommended levels, may contribute to the prevention of hypertension".

Whelton et al.[85] conducted another similar meta-analysis of 25 randomized controlled trials to assess the effect of dietary fibre intake on blood pressure[65-68,70,73-79,81-83,86-93] (table IV). Using a standardized protocol, information was abstracted on study design, sample size, participant characteristics, duration of follow-up and change in mean blood pressure. The data from each study were pooled using a random effects model to provide an overall estimate of dietary fibre intake on blood pressure. On the average dietary fibre intake was associated with a significant 1.65 mmHg reduction in diastolic blood pressure [95% confidence interval (CI) -2.70 to -0.61] and a non-significant 1.15 mmHg reduction (95% CI, -2.68 to 0.39) in systolic blood pressure. Significant decreases in both systolic and diastolic blood pressures were observed in patients with hypertension (systolic blood pressure -5.95 mmHg; diastolic blood pressure -4.20 mmHg) and in trials with a duration of intervention ≥ 8 weeks (systolic blood pressure -3.12 mmHg; diastolic systolic blood pressure -2.57 mmHg) (fig. 6). Whelton et al.[63] concluded that increased intake of dietary fibre may reduce blood pressure in patients with hypertension and suggested that normotensive individuals who increase their fibre consumption may achieve a small, non-conclusive reduction in blood pressure. An intervention period of at least 8 weeks may be necessary to achieve the maximum reduction in blood pressure.

Maki et al.[94] analyzed the effects of consuming foods containing oat β-glucan on blood pressure in hypertensive men and women. The authors followed a randomized, double-blind, controlled clinical trial design. Ninety-seven men and women with resting systolic blood pressure values of 130-179 mmHg and/or diastolic blood pressure levels of 85-109 mm Hg were randomly assigned to consume foods containing oat β-glucan or control foods for 12 weeks. Blood pressure responses were not significantly different between groups. However, individuals with a body mass index > 31.5 kg/m^2 in the β-glucan group displayed decreases in systolic (8.3 mmHg) and diastolic (3.9 mmHg) blood pressures than their counterparts in the control group.

Effects on oxidative stress

As previously commented, CVD is an inflammatory condition in which oxidative modifications of lipoproteins play a central role. Dietary fibres could exert a protective effect by quenching or deleting free radicals, interchanging ions, counteracting the negative action of free radicals with antioxidant compounds associated with their polysaccharide matrix.[95]

Anderson et al.[96] systematically reviewed literature from the past 20 years evaluating an association between dietary fibre and coronary heart disase (CHD). Foods that are rich in dietary fibre, including fruits, vegetables, legumes and whole grain cereals, also tend to be a rich source of vitamins, minerals, phytochemicals, antioxidants and other micronutrients. Population-based cohort studies[97,98] suggest that small increases in vitamin E intake are associated with significant reductions in CVD. According to Anderson et al.[96] *(sic)* the vitamin and antioxidants provided by whole grain foods may contribute to their cardioprotective effect. Maki et al.[94] studied the effect of oat β-glucan on four biomarkers of oxidative stress. No significant effects were found on those biomarkers.

Most effect of fibre can be ascribed to associate compounds such as polyphenols. Thus, Lecumberri et al.[95] analyzed the associate polyphenolic content of cocoa fibre and its effect on the antioxidant capacity of rats serum. Cocoa fibre appeared as an excellent source of dietary fibre (about 60% of the dry matter) rich in polyphenols (1.5%). After intragastric administration of the polyphenol-rich extract a fast and measurable amount of polyphenols was detected in blood. The absorption of polyphenols confers a significant, although transitory, increase of the serum antioxidant capacity 10-45 minutes post-gavage. Gómez-Juaristi et al.[99] in their review described that the consumption of cocoa/chocolate (rich in polyphenols) increases plasma antioxidant capacity.

Our group has studied the effect of alga consumption on the arylesterase activity of growing rats.[52] Arylesterase (AE) activity is one of the major activities of the paraoxonase enzyme (PON-1). This enzyme is associated with HDL and protects LDL from peroxidation.[100,101] Figure 7 shows the effect of a 7% dietary sup-

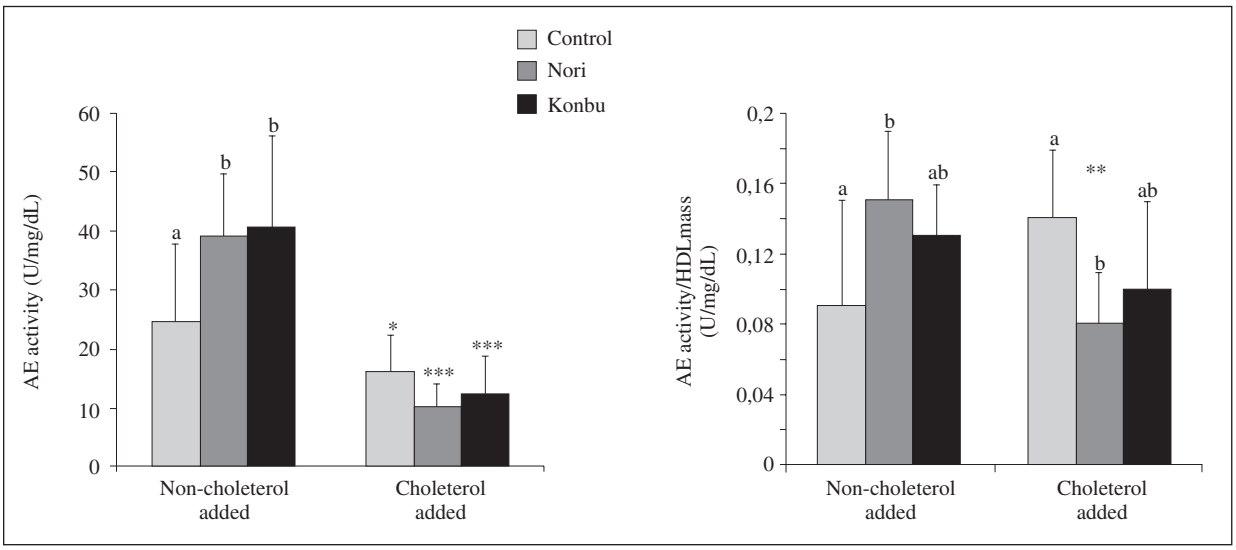


Fig. 7.—Effect of dry alga (Nori and Konbu) dietary supplements on A) plasma arylesterase activity (U/mg/dl) and B) arylesterase activity normalized for HDL mass (U/mg/dl). Bars bearing different letters in the cholesterol added or in the non cholesterol-added diets were significantly different (at least, $p < 0.05$). Bars in the cholesterol-added groups bearing asterisks differed significantly from their respective non cholesterol-added counterparts ($p < 0.05$; **$p < 0.01$; *** $p < 0.001$). Adapted from Bocanegra et al.[52]*

plement of Nori or Konbu. These algae increased the activity of AE in young rats fed a diet with no supplementary cholesterol. AE activity also increased when the enzyme was standardized with relation to the HDL mass.[52] Our research group has recently combined alga with restructured pork in an effort to obtain healthier meat products.[55,56]

Fibre-enriched foods. Functional foods

The primary function of the diet is to provide the nutrients needed to meet individual's daily metabolic requirements. Food consumption, furthermore, provides pleasurable feelings of satisfaction and well-being through the senses (e.g. taste). In addition, diet can positively affect one or various physiological functions and reduce disease risk. *The Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document,* generated by the European Commission on Functional Food Science in Europe (FUFOSE), suggested (*sic*) that claims of "enhanced function" and "reduced risk of disease" may only be made when they are supported by scientific data including appropriate, validated markers of exposure, target function or an intermediate endpoint.[102]

Potential functional foods have been obtained by including different types of fibre to various food matrices (e.g. juices, yogurt, meat, fish). As meat consumption has been epidemiologically related to major degenerative disorders, such as CHD,[103] our group has worked to obtain functional meat products.[104-108] Alternatives to conventional meat products include low-fat, low-sodium restructured meat with additives such as alga.[109]

As commented, seaweeds and/or their water-soluble fraction or isolated alga polysaccharides may present antioxidant[18,19,56] and hypolipemic properties.[18,52,55] Our research group has studied the effects of different dietary seaweed supplements on liver glutathione status in nomal and hypercholesterolemic growing rats. Values of total and reduced reduced glutathione, glutathione reductase activity, plasma cholesterol, and total antioxidant capacity differed between rats consuming Nori and those given Wakame.[56] Our group has recently reported that cholesterol-enriched diets with restructured pork containing Wakame affected antioxidant enzyme gene expressions and activities in growing Wistar rats, while those that contained Nori affected plasma cholesterol levels.[56]

Figure 8 shows that the inclusion of *Himantalia elongate* (Sea Spaghetti) in this meat increased expression of one of the main antioxidant enzymes, Cu,Zn-superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD).[110] Intake of restructured pork containing Sea Spaghetti significantly increased SOD expression, while that of the cholesterol-enriched meat caused its expression to decline. However, in rats given the restructured pork diet enriched in cholesterol and Sea Spaghetti, SOD expression was similar to that of rats fed the control diet.[110]

Fibre and hypocholesterolemic drugs

Hypolipemic drugs are extensively used to lower and maintain acceptable blood lipid levels. Statins are a class of commonly used, effective hypolipemic drugs.[111-113] However, interaction between certain hypocholesterolemic drugs (e.g. fibrates) and statins may increase the efficacy of the latter, but also the incidence of possible

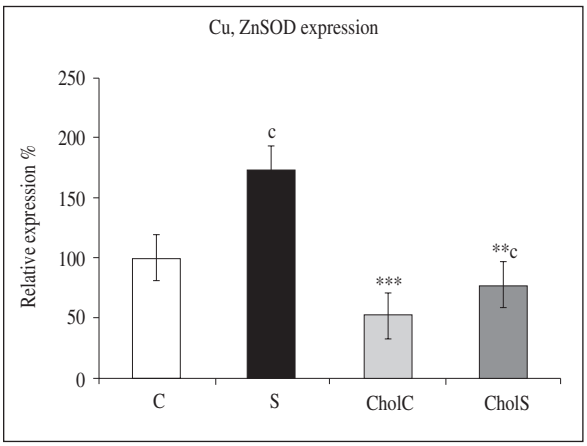


*Fig. 8.—Effect of pork enriched in dried Sea spaghetti (Hymantalia elongata) in Cu,Zn-SOD expression. C, Control diet including restructured pork; S; Diet including restructured pork containing sea spaghetti; CholC, Diet enriched in cholesterol and including control restructured pork; CholS, Diet enriched in cholesterol and including restructured pork containing sea spaghetti. Bars bearing asterisks indicate differences between CholC and C (***p < 0.01) and between CholS and S (**p < 0.01) groups, respectively. Bars bearing a letter indicate differences (a p < 0.05; c p < 0.001) between CholS and C or between S and C, respectively. Adapted from Schultz Moreira et al.[100]*

such side effects as liver failure and rhabdomyolysis.[114] Our group has recently reviewed the major interactions between statins and some dietary components.[113-115] Results of this review indicate that synergism/negative interaction between statins and some major dietary components increases/decreases the hypolipemic effect or the half-life of the drugs. The synergism diet-with statins that increases the efficacy of these drugs may make it possible to reduce the dosage, thus avoiding potential adverse effects. Moreyra et al.[116] have reported that simultaneous intake of psyllium and 10 mg of simvastatin produces effects that are similar to those observed with 20 mg of the same drug taken alone on total cholesterol, LDL, Apolipoprotein A1, and HDL cholesterol levels.

Nutritional objectives and conclusions

Published data indicate that the Mediterranean diet protects against numerous disorders.[15] Basing their recommendations on the Mediterranean diet pyramid, several nutritional authorities[117-119] have made the following guidelines:

Diet should be varied and include 4-6 servings of cereals per day, 5 servings of vegetables/fruit per day, and a minimum of 2 servings of legumes per week. Carbohydrates should contribute over 50% of total energy intake, except in individuals with hypertriglyceridemia, for whom they should contribute about 45%. Consumption of carbohydrates with a low glycemic index in the framework of dietary fibre ensures a diet with a low glycemic load. The energy contribution of simple carbohydrates should be below 10%. Consumption of fructose, as an isolated sugar should be avoided. Total fibre intake should be between 30-40 g per day (10-13 g/1,000 kcal). Thus, a diet of 2,000 kcal may contain about 25 g of fibre, while that of 2,500 kcal about 30 g. According to the Dietary Reference Intakes of USA,[118] it has been proposed 38 g/day for males, and 25 g/day for females.

According to the last World Health Organization workshop on carbohydrates and human nutrition, intact fruits, vegetables, whole grains, nuts and pulses are the best dietary fibre sources, because are rich in cardioprotective components.[120] Thus, a Mediterranean diet should be recommended to improve the lipoprotein profile and to reduce CVD risk.[121,122]

Further remarks

Due to the positive effects of dietary fibres on the major CVD risk factors known to date, new studies have to be designed to further our understanding of the benefits of dietary fibres in western, Mediterranean, or hypocaloric diets on emerging CVD risk factors, such as Lp(a), postprandial lipemia, thrombogenesis, blood coagulation factors, inflammation and antioxidant markers. Moreover, further research is needed on the possible plural interactions between dietary fibre, other dietary compounds and colon microbiota, as fibre compounds are known to interact with dietary macro and micronutrients. In addition, as there exists hypo and hyporresponders to diet and drug treatment,[21,123,124] more information regarding the fibre-gene interaction is needed in order to personalize and individualize dietotherapy and pharmacotherapy.

Acknowledgements

The author acknowledges the invitation to participate in the course entitled "Consumo de fibra dietética y salud" behold the 28 and 29 of March 2011 at the Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (Spain) and the information given by the Kátedra Kellogg's as "Fibra dietética y salud cardiovascular. Alimentando el conocimiento". Thanks are also due to the Projects ALI, AGL-2008 04892-C03-02, and Consolider-Ingenio 2010 # CSD2007-00016.

References

1. Comunidad Europea. Salud Pública. Ficha informativa sobre enfermedades crónicas: enfermedades cardiovasculares. http://www.ec.europa.eu/health/ph information/dissemination/diseases/#information
2. American Heart Association. Cardiovascular disease statistics. http://www.americanheart.org/presenter.jhtml
3. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Eng J Med* 199; 340: 115-126.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.

5. Adnot S. Tobacco: an atherogenic, thrombogenic or spasmogenic factor? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998; 5: 33-38.
6. Stamler J, Greenland P, Van Horn L, Grundy SM. Dietary cholesterol, serum cholesterol, and risks of cardiovascular and non-cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 488-492.
7. Nakada Y, Kurasawa H, Tohyama J, Inoue Y, Ikewaki K. Increased remnant lipoproteins in patients with coronary artery disease-evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoproteins cholesterol homogeneous assay (R3em-C). *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 56-64.
8. Koschinsky ML. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 389-395.
9. Cuesta C, Sánchez-Muniz FJ, García-La Cuesta A, Garrido R, Castro A, San-Felix B, Domingo A. Effects of age and cigarette smoking on serum concentrations of lipids and apolipoproteins in a male military population. *Atherosclerosis* 1989; 80: 33-39.
10. Ye J. Obesity, inflammation and the metabolic syndrome In Obesity. Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA. Elsevier and Fundacion Lilly, Amsterdam, 2010; pp. 169-188.
11. Badimón L, Hernández Vera R, Vilahur G. Fat tissue, thrombosis and atherosclerosis. In Obesity. Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA. Elsevier and Fundacion Lilly, Amsterdam, 2010; pp. 233-244.
12. Rubiés-Prat J. Manejo de la dislipemia en el paciente diabético. En: Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología. Oya M de, Garcés C. (Eds). Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Doyma SL., Madrid: 2000; pp. 95-106.
13. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Kris Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie Rosset J, St Jeon S, Suttie J, Tribble DL, Bazarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
14. Sánchez-Muniz FJ, Nus M. Importancia de la interacción dieta-genética en la prevención cardiovascular. En: Genética, nutrición y enfermedad. Vaquero P (coordinadora). Instituto Tomás Pascual Sanz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 2008; pp. 125-144.
15. Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An R Ac Nac Farm* 2007; 73: 653-692.
16. Prosky L. What is dietary fibre? A new look at the definition. En: Advanced dietary fibre technology. Cleary BV, Prosky, L. Blackwell ScienceOxford, UK. 2001; pp. 63-88.
17. Cleary BV, Prosky, L. (eds). Advanced dietary fibre technology. Blackwell ScienceOxford, UK. 2001; pp. 1-534.
18. Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Ródenas S, Sánchez-Muniz FJ. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *J Med Food* 2009; 12: 236-258.
19. Jiménez-Escrig A, Sánchez-Muniz F.J. Dietary fibre from edible seaweeds: Chemical structure, physicochemical properties and effects on cholesterol metabolism. *Nutr Res* 2000; 20: 585-598.
20. Ordovás JM Corella D. La revolución del genoma humano. ¿Qué significa genómica, epigenética, nutrigenética, nutrigenómica, metabolómica? En: Genética, nutrición y enfermedad. Vaquero P (coordinadora). Instituto Tomás Pascual Sanz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 2008; pp 19-32.
21. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrigenómica y nutrigenética. Desde la expresión génica a las dietas a medida. Nutrición en la Mejora del Bienestar y Capacidad Funcional. En: Magíster Universitario. Nutrición y Dietética para la Promoción de la Salud (on-line). Unidad 5. Módulo 7. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (Título Propio). COINSA, Madrid, 2010.
22. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 49-56.
23. Morris JN, Marr JW, Clayton DG. Diet and heart: a poscript. *Br Med J* 1977; 2: 1307-1314.
24. Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C. Dietary fiber and 10-years mortality form coronary heart disease, cancer and all causes: the Zutphen Study. *Lancet* 1982; 2: 518-522.
25. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart study. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-818.
26. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary fiber and reduced ischemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1093-1102.
27. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-1424.
28. Humble CG, Malarcher AM, Tyroler HA. Dietary fiber and coronary heart disease in middle-aged hypercholesterolemic men. *Am J Prev Med* 1993; 9: 197-202.
29. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; 275: 447-451.
30. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. *Circulation* 1996; 94: 2720-2727.
31. Liu S, Stampfer M, Hu F et al. Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 412-419.
32. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; 281: 1998-2004.
33. Rouse IL, Armstrong BK, Beilin LJ, Vandongen R. Blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet: Controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1983; 321: 5-10.
34. Ródenas, S., Sánchez-Muniz FJ, Bastida, S, Sevillano MI, Larrea Marín T, González-Muñoz MJ. Blood pressure of omnivorous and semi-vegetarian postmenopausal women and their relationship with dietary and hair concentrations of essential and toxic metals. *Nutr Hosp* 2011; 26: 874-883.
35. Keys A, Grande F, Anderson JT. Fibre and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man. *Proc Soc Esp Biol* 1961; 106: 555-558.
36. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, Altringer LA, Jerdack GR, Hengehold DA, Morel JG. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 472-479.
37. Brighenti F. Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr* 2007; 11: 2552S-2556S.
38. Martínez de Prado MT, Sánchez-Muniz FJ, Katan MB, Hermus RJ. The effect of different fiber sources on the neutral steroid excretions of hypercholesterolemic casein fed rabbits. *Rev Esp Fisiol* 1981; 37: 407-412.
39. Babio N, Balanza R, Basulto J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary fibre: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile. *Nutr Hosp* 2010; 25: 327-340.
40. Topping DL. Propionate as a mediator of the effects of dietary fiber. En Dietary fiber in health and disease. Kritchevsky D, Bonfield C. Eigan Press. Saint Paul, MN; 1995; pp. 340-345.
41. Lairon D. Dietary fibres: effects on lipid metabolism and mechanisms of action. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 125-133.
42. Alvarez-Leite JI, Andriex C, Ferezou J, Riottot M, Vieira EC. Evidence for the absence of participation of the microbial flora in the hypocholesterolemic effect of guar gum in gnobiotic rats. *Com Biochem Physiol* 1994; 109A: 503-510.
43. Zhang JX, Hallmans G, Andersson H, Bosaeus I, Aman P, Tidehag P, Stenling R, Lundin E, Dhlgren S. Effect of oat bran on plasma cholesterol and bile acid excretion in nine subjects with ileostomies. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 99-105.
44. Nillsson AC, Ostman WM, Knudsen KE, Holst JJ, Riörch IM. A cereal-based evening meal rich in indigestible carbohydrates

increases plasma butyrate the next morning. *J Nutr* 2010; 140: 1932-1936.
45. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
46. AbuMweis SS, Jew S, Ames NF. β-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1472-1480.
47. Lairon D, Bertrais S, Vincent S, Arnault N, Galan P, Boutron MC, Hercberg S; French Supplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) Adult Cohort. Dietary fibre intake and clinical indices in the French Supplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX) adult cohort. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 11-15.
48. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1185-1194.
49. Van Dam RM, Grievink L, Ocké MC, Feskens EJ. Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1156-1163.
50. Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, Wolk A, Torén K, Rosengren A, Aires N, Thelle DS, Lissner L. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 289-297.
51. Newby PK, Maras J, Bakun P, Muller D, Ferrucci L, Tucker KL. Intake of whole grains, refined grains, and cereal fiber measured with 7-d diet records and associations with risk factors for chronic disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 745-753.
52. Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Nus M, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Effect of seaweed and cholesterol-enriched diets on postprandial lipoproteinaemia in rats. *Br J Nutr* 2009; 102: 1728-1739.
53. Ren D, Noda H, Amano H, Nishino T, Nishizawa K. Study on antihypertensive and antihyperlipidemic effects of marine algae. *Fish Sci* 1994; 60: 83-88.
54. Wong KH, Sam SW, Cheung PCK, Ang PO. Changes in lipids profiles of rats fed with seaweed-based diets. *Nutr Res* 1999; 19: 1519-1527.
55. Olivero-David R, Schultz-Moreira A, Vázquez-Velasco M, González-Torres L, Bastida S, Benedí J, Sanchez-Reus MI, González-Muñoz MJ, Sánchez-Muniz FJ. Effects of Nori- and Wakame-enriched meats with or without supplementary cholesterol on arylesterase activity, lipaemia and lipoproteinaemia in growing Wistar rats. *Br J Nutr* 2011; 106: 1476-1486.
56. Moreira AS, González-Torres L, Olivero-David R, Bastida S, Benedi J, Sánchez-Muniz FJ. Wakame and Nori in restructured meats included in cholesterol-enriched diets affect the antioxidant enzyme gene expressions and activities in Wistar rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2010; 65: 290-298.
57. Yang J-L; Kim Y-Hwa; Lee H-S; Lee M-S; Yangha Kim Moon. Barley β-glucan lowers serum cholesterol based on the Up-regulation of cholesterol 7α-hydroxylase activity and mRNA abundance in cholesterol-fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; 49: 381-387.
58. Roy S, Freake HC, Fernández ML. Gender and hormonal status affect the regulation of hepatic cholesterol 7alpha-hydroxylase activity and mRNA abundance by dietary soluble fiber in the guinea pig. *Atherosclerosis* 2002; 163: 29-37.
59. Kim SC, Seo KK, Kim HW, Lee MY. The effects of isolated lipoproteins and triglyceride, combined oxidized low density lipoprotein (LDL) plus triglyceride, and combined oxidized LDL plus high density lipoprotein on the contractile and relaxation response of rabbit cavernous smooth muscle. *Int J Androl* 2000; 23 (Suppl. 2): 26-29.
60. Berardi C. Regulación renal de la tension arterial. Eliminación de residuos nitrogenados. Insuficiencia renal. En Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14 Spanish edition. Dvorkin MD, Cardinali DP, Iermoli RH. Panamericana. Buenos Aires; 2010; pp. 541-554.
61. González-Muñoz MJ, Sánchez-Muniz FJ, Ródenas S, Sevillano MI, Larrea Marín MT, Bastida S. Differences in metal and metalloid content in the hair of normo- and hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* 2010; 33: 219-224.
62. Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 150-156.
63. Arvill A, Bodin L. Effect of short-term ingestion of konjac glucomannan on serum cholesterol in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 585-589.
64. Birketvedt GS, Asseth J, Florholmen JR, Ryttig K. Long-term effect of fibre supplement and reduced energy intake on body weight and blood lipids in overweight subjects. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2000; 43: 129-132.
65. Brussaard JH, Raaij JM van, Stasse-Wolthuis M, Katan MB, Hautvast JG. Blood pressure and diet in normotensive volunteers: absence of an effect of dietary fiber, protein, or fat. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2023-2029.
66. Burke V, Hodgson JM, Beilin LJ, Giangiulioi N, Rogers P, Puddey IB. Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 821-826.
67. Eliasson K, Ryttig KR, Hylander B, Rossner S. A dietary fibre supplement in the treatment of mild hypertension: a randomized, double blind, placebo controlled trail. *J Hypertens* 1992; 10: 195-199.
68. Fehily AM, Burr ML, Butland BK, Eastham RD. A randomised controlled trial to investigate the effect of a high fibre diet on blood pressure and plasma fibrinogen. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40: 334-337.
69. Hagander B, Asp NG, Ekman R, Nilsson-Ehle P, Lundquist I, Schersten B. Dietary fibre enrichment, blood pressure, lipoprotein profile and gut hormones in NIDDM patients. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 35-44.
70. He J, Streiffer RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004; 22: 73-80.
71. Keenan JM, Pins JJ, Frazel C, Moran A, Turnquist L. Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial. *J Fam Pract* 2002; 51: 369.
72. Little P, Girling G, Hasler A, Trafford A, Craven A. A controlled trial of a low sodium, low fat, high fibre diet in treated hypertensive patients: the efficacy of multiple dietary intervention. *Postgrad Med J* 1990; 66: 616-621.
73. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. A randomized controlled trial of the effect of dietary fibre on blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 343-350.
74. Nami R, Gallo V, Pavese G, Panza F, Gennari C. Antihypertensive activity of a vegetable fibre preparation: a preliminary, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 (Suppl. 1): S201-S206.
75. Önning G, Wallmark A, Persson M, Akkeson B, Elmstahl S, Oste R. Consumption of oat milk for 5 weeks lowers serum cholesterol and LDL cholesterol in free-living men with moderate hypercholesterolemia. *Ann Nutr Metab* 1999; 43: 301-309.
76. Rigaud D, Ryttig KR, Angel LA, Apfelbaum M. Overweight treated with energy restriction and a dietary fibre supplement: a 6-month randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obes* 1990; 14: 763-769.
77. Rössner S, von Zweigbergk D, Ohlin A, Ryttig K. Weight reduction with dietary fibre supplements: results of two double-blind randomized studies. *Acta Med Scand* 1987; 222: 83-88.
78. Rössner S, Andersson IL, Ryttig K. Effects of a dietary fibre supplement to a weight reduction programme on blood pressure: a randomized, double blind placebo-controlled study. *Acta Med Scand* 1988; 223: 353-357.
79. Ryttig KR, Tellnes G, Haegh L, Boe E, Fagerthun H. A dietary fibre supplement and weight maintenance after weight reduction: a randomized double-blind, placebo-controlled long-term trial. *Int J Obes* 1989; 13: 165-171.

80. Ryttig KR, Lammert O, Nielsen E, Garby L, Poulsen K. The effect of a soluble dietary fibre supplement on 24-hour energy expenditure during a standardized physical activity programme. *Int J Obes* 1990; 14: 451-455.
81. Schlamowitz P, Halberg T, Warnoe O, Wilstrup F, Ryttig K. Treatment of mild to moderate hypertension with dietary fibre. *Lancet* 1987; 2: 622-623.
82. Solum TT, Ryttig KR, Solum E, Larsen S. The influence of a high-fibre diet on body weight, serum lipids and blood pressure in slightly overweight persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled investigation with diet and fiber tablets (Dumo Vital). *Int J Obes* 1987; 11 (Suppl. 1): 67-71.
83. Swain JF, Rouse IL, Curley CB, Sacks FM. Comparison of the effects of oat bran and low-fiber wheat on serum lipoprotein levels and blood pressure. *N Engl J Med* 1990; 322: 147-152.
84. Törrönen R, Kansanen L, Uusitupa M, et al. Effects of an oat bran concentrate on serum lipids in free-living men with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 621-627.
85. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005; 23: 475-481.
86. Van Horn L, Moag-Stahlberg A, Liu KA et al. Effects on serum lipids of adjusting instant oats to usual American diets. *Am J Public Health* 1991; 81: 183-188.
87. Jenkins DJA, Kendall CWC, Popovich DG, Vidgen E, Mehling CC et al. Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function. *Metabolism* 2001; 50: 494-503.
88. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, Vidgen E, Parker T, Faulkner D, et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 834-839.
89. Kelsay JL, Behall KM, Prather ES. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects I. Bowel transit time, number of defecations, fecal weight, urinary excretions of energy and nitrogen and apparent digestibilities of energy, nitrogen, and fat. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1149-1153.
90. Pins JJ, Geleva D, Keenan JM, Frazel C, O'Connor PJ, Cherney LM. Do whole-grain oat cereals reduce the need for antihypertensive medications and improve blood pressure control? *J Fam Pr* 2002; 51: 353-359.
91. Saltzman E, Das SK, Lichtenstein AH, Dallal GE, Corrales A, Schaefer EJ et al. An oat-containing hypocaloric diet reduces systolic blood pressure and improves lipid profile beyond effects of weight loss in men and women. *J Nutr* 2001; 131: 1465-1470.
92. Singh RB, Rastogi SS, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Effects of guava intake on serum total and high-density lipoprotein cholesterol levels and on systemic blood pressure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1287-1291.
93. Uusitupa M, Siitonen O, Savolainen K, Silvasti M, Penttila I, Parviainen M. Metabolic and nutritional effects of long-term use of guar gum in the treatment of noninsulin-dependent diabetes of poor metabolic control. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 345-351.
94. Maki KC, Galant R, Samuel P, Tesser J, Witchaer MS, Ribaya-Merado JD, Blumberg JB, Geohas J. Effects of consuming foods containing oat beta-glucan on blood pressure, carbohydrate metabolism and biomarkers of oxidative stress in men and women with elevated blood pressure. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 786-795.
95. Lecumberri E, Mateos R, Ramos S, Alía M, Rúperez P, Goya L, Izquierdo-Pulido M, Bravo L. Characterization of cocoa fiber and its effect on the antioxidant capacity of serum in rats. *Nutr Hosp* 2006; 21: 622-628.
96. Anderson JW, Hanna TJ, Peng X, Kryscio RJ.Whole grain foods and heart disease risk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19 (3 Suppl.): 291S-299S.
97. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Eng J Med* 1993; 328: 1444-1449.
98. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Golditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N Eng J Med* 1993; 328: 1450-1460.
99. Gómez-Juristi M, González-Torres L, Bravo L, Vaquero MP, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Efectos beneficiosos del chocolate en la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2011; 26: 287-290.
100. Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. A new method for the determination of arylesterase activity in human serum using simulated body fluid. *Atherosclerosis* 2006; 188: 155-159.
101. Nus M, Frances F, Librelotto J, Canales A, Corella D, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr* 2007; 137: 1783-1788.
102. Asp N-G., Contor L. Process for the assessment of scientific support for claims on foods (PASSCLAIM): overall introduction. *Eur J Nutr* 2003; 42 (Suppl. 1): 3-5.
103. Oliveira A, Rodríguez-Artalejo F, Gaio R, Santos AC, Ramos E, Lopes C. Major habitual dietary patterns are associated with acute myocardial infarction and cardiovascular risk markers in a southern European population. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 241-250.
104. Librelotto J, Bastida S, Serrano A, Cofrades S, Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ. Changes in fatty acids and polar material of restructured low-fat or walnut-added steaks pan-fried in olive oil. *Meat Sci* 2008; 80: 431-441.
105. Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla-Alonso B, and Collaborators: Ayo J, Carballo J, Cofrades S, Ruiz-Capillas C, Serrano A, Bastida S, Benedí J, Canales A, Librelotto J, Nus M, Blanco-Navarro I, Blázquez-García S, Granado-Lorencio F, Herrero-Barbudo C. Design and development of meat-based functional foods with walnut: Technological, nutritional and health impact. *Food Chem* 2010; 123: 959-967.
106. Canales A, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Platelet aggregation, eicosanoid production and thrombogenic ratio in individuals at high risk consuming walnut-enriched meat. A cross-over, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102: 134-141.
107. Canales A, Benedi J, Bastida S, Corella D, Guillen M, Librelotto J, Nus M, Sánchez-Muniz FJ. The effect of consuming meat enriched in walnut paste on platelet aggregation and thrombogenesis varies in volunteers with different apolipoprotein A4 genotype. *Nutr Hosp* 2010; 2: 746-754.
108. Canales A, Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, ibrelotto J, Nus M, Corella MD,Guillén M, Benedí J. Effect of walnut-enriched meat on the relationship between VCAM, ICAM, and LTB4 levels and PON-1 activity in ApoA4 360 and PON-1 allele carriers at increased cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 703-710.
109. López-López I, Bastida S, Ruiz-Capillas C, Bravo L, Larrea MT, Sánchez-Muniz F, Cofrades S, Jiménez-Colmenero F. Composition and antioxidant capacity of low-salt meat emulsion model systems containing edible seaweeds. *Meat Sci* 2009; 83: 492-498.
110. Schutz Moreira A, Benedí J, González-Torres L, Olivero-David R, Bastida S, Sánchez-Reus MI, González-Muñoz MJ, Sánchez-Muniz FJ. Effects of diet enriched with restructured meats containing Himanthalia elongate, on hypercholesterolaemic induction, CYP7A1 expression and antioxidant enzyme activity and expression in growing rats. *Food Chem* 2011; 129: 1623-1630.
111. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 71-105.

112. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk: a preliminary study. *Nutr Hosp* 2009; 24: 333-339.
113. Vaquero MP, Sánchez Muniz FJ, Jiménez Redondo S, Prats Oliván P, Higueras FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010; 25: 193-206.
114. Holbrook A, Wright M, Sung M, Ribic C, Baker S. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can J Cardiol* 2011; 27: 146-151.
115. Villalobos ME, Sánchez-Muniz FJ, Acín MT, Vaquero MP, Higueras FJ, Bastida S. Similarities, differences and agonisms of pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids. *Nutr Hosp* 2010; 25: 889-909.
116. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1161-1166.
117. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, Martín ML, Martínez A, Montero P, Núñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset MA, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Nutrition and dietary recommendations for the elderly "Public Health" Working Group of the Spanish Nutrition Society. *Nutr Hosp* 2003; 18: 109-137.
118. Food and Nutrition Board (FNB), Institute of Medicine (IONM). Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and aminoacids (Macronutrients). 2002.
119. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas dietéticas de referencia para la población Española. EUNSA Ed. SA. Universidad de Navarra. Pamplona. 2010.
120. Mann J. Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: S100-S111.
121. Hardin-Fanning F. The effects of a Mediterranean-style dietary pattern on cardiovascular disease risk. *Nurs Clin North Am* 2008; 43: 105-115.
122. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009; 119: 1093-1100.
123. Ordovas JM. The genetic of serum responsiveness to dietary interventions. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 171-187.
124. Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1074-1081.
125. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao. http://www.aepap.org/crecorbegozo.htm
126. American Academy of Pediatrics. Commitee on Nutrition. Cholesterol in Chilhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
127. Ecija Peiró JL, Vazquez Martul M. Hipertensión arterial. En: Pediatría extrahospitalaria. Ergón. Madrid, 2001.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):46-53
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Nutrient-mediated modulation of incretin gene expression; a systematic review

R. Martínez-Rodríguez and A. Gil

Departament of Biochemistry and Molecular Biology II. Institute of Nutrition and Food Technology. Centre of Biomedical Research. University of Granada. Granada. Spain.

Abstract

Incretins are a cluster of hormones which are secreted and released into the bloodstream after food intake by gut enteroendocrine cells, reaching to pancreas where produce a potentiating effect on insulin release. The aim of this study was to perform a systematic review of incretins gene expression mediated by nutrients using specific search equations in the PubMed database. The two most relevant incretins are GLP-1 and GIP, which come from proglucagon and proGIP precursor respectively. GLP-1 is mainly synthesized and released by ileum and colon L cells, in contrast to GIP which does it by K cells in duodenum and proximal jejunum. It has been shown that canonical Wnt signalling pathway is closely related to the production of these hormones, since transcription factor TCF7L2 affects proglucagon and proGIP gene expression in L and K enteroendocrine cells. On the other hand, it has been shown that the hexosamine biosynthetic pathway can produce N-linked glycosylation of -catenin, an essential component of canonical Wnt signalling. This process hinders β-catenin phosphorylation and, thereby prevents proteasome degradation. Increasing glucose concentration enhances the hexosamine pathway and thus β-catenin glycosylation. This causes a β-catenin cytoplasmic accumulation allowing entry into nucleus, where it exerts its action by binding to a clump of molecules and transcription factors, allowing to express the target genes, including the incretin hormones. There is also evidence that glucose, through the hexosamine pathway, can induces autocrine activation of Wnt signalling pathway by stimulating secretion of Wnt proteins.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:46-53)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5437

Key words: *Incretins. Gene expression regulation. Wnt proteins. Glycosylation.*

Correspondence: Ángel Gil.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.
Centro de Investigación Biomédica.
Universidad de Granada. Campus de la Salud.
Avda. del Conocimiento, s/n.
18100 Armilla. Granada. España.
E-mail: agil@ugr.es

Recibido: 3-VIII-2011.
Aceptado: 8-VIII-2011.

MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE INCRETINAS MEDIADA POR NUTRIENTES; REVISIÓN SISTEMÁTICA

Resumen

Las incretinas son una serie de hormonas que tras una ingesta de alimentos son secretadas y liberadas al torrente sanguíneo por células enteroendocrinas del intestino, llegando al páncreas, donde producen un efecto potenciador en la liberación de insulina. El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión sistemática de la modulación de la expresión génica de las incretinas mediada por nutrientes utilizando ecuaciones específicas de búsqueda en la base de datos PubMed. Las dos incretinas más relevantes son el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), que provienen de los precursores proglucagón y proGIP, respectivamente. GLP-1 es mayoritariamente sintetizado y secretado por las células L del íleon y del colon, a diferencia de GIP que lo hace por las células K de duodeno y yeyuno proximal. Se ha demostrado que la ruta canónica de señalización Wnt está estrechamente relacionada con la producción de estas hormonas, ya que el factor de transcripción TCF7L2 influye en la expresión génica de proglucagón y proGIP en células enteroendocrinas L y K. Por otra parte, se ha demostrado que la ruta biosintética de las hexosaminas es capaz de glicosilar la β-catenina, componente fundamental de la señalización canónica Wnt, lo que interfiere en la fosforilación de esta proteína, impidiendo así su degradación en el proteasoma. El aumento de la concentración de glucosa incrementa la ruta de las hexosaminas y de esta manera la glicosilación de la β-catenina. Esto produce una acumulación de esta proteína en el citoplasma celular y permite su entrada al núcleo, donde ejerce su acción al unirse a una serie de moléculas y factores de transcripción, permitiendo de este modo que se expresen los genes diana, entre los que se encuentran los de las hormonas incretinas. También hay evidencias de que la glucosa, a través de la ruta de las hexosaminas, es capaz de inducir la activación autocrina de la ruta de señalización Wnt estimulando la secreción de proteínas Wnt.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:46-53)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5437

Palabras clave: *Incretinas. Regulación de la expresión génica. Proteínas Wnt. Glicosilación.*

Abbreviations

APC: Adenomatous polyposis coli.
β-Trcp: β-Transducin repeat-containing protein β.
CBP: CREB-binding protein.
CK1: Casein kinase 1.
DPP IV: Dipeptidyl peptidase IV.
GFAT: Glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase.
GIP: Glucose-dependent insulinotropic peptide.
GLP-1: Glucagon-like peptide-1.
GPR: G protein-coupled receptor.
GSK3: Glycogen synthase kinase 3.
HAT: Histone-acetyltransferase.
HBP: Hexosamine biosynthetic pathway.
HMT: Histone-methyltransferase.
LEF: Lymphoid enhancer factor.
LRP: Low density lipoprotein receptor-related protein.
OGA: O-GlcNAc hydrolase.
OGT: O-GlcNAc transferase.
PC: Prohormone convertase.
PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor.
TCF: T-cell transcription factor.
WRE: Wnt-responsive element.

Introduction

The term incretin refers to the effect of insulin released in response to food intake. Incretin hormones directly or indirectly increase this insulin secretion by β cells of pancreatic islets of Langerhans.[1,2] Various hormones exert this effect in an indirect manner in organisms[3-7] (table I), but only two of them act in a direct manner, making them the most relevant. These are glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), previously known as gastric inhibitory peptide, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1).[8] Besides enhancing pancreatic insulin release, these hormones play other roles in the organism. GLP-1 suppresses glucagon secretion, inhibits gastric emptying, and reduces appetite and food intake.[9] It also appears to improve and increase the proliferation of pancreatic β cells, protect myocytes from ischemic damage, regulate glucose homeostasis, and exert an effect on immune function.[10] For its part, GIP has been directly related to obesity, lipid metabolism,[10,11] and bone remodeling, and it plays a regulatory role in the CNS in the proliferation of neural progenitor cells and behavior modification.[10] A recent rat study added a possible relationship between GIP and cold acclimation.[12]

The incretin hormones GIP and GLP-1 belong to a superfamily of glucagon peptides and therefore have amino acid sequences in common. GIP is a peptide of 42 amino acids derived from its precursor, ProGIP, while GLP-1 includes peptides of 30 and 31 amino acids derived from its precursor, proglucagon. The "incretin effect" has been studied with glucose, observing a much greater insulin response after the oral *versus* intravenous intake of glucose, indicating that GIP and GLP-1 secretion takes place in the digestive tract[13] and is mediated by two types of enteroendocrine cells of the gastrointestinal epithelium. Thus, K cells, mainly localized in the duodenum and proximal jejune, synthesize and release GIP, while L cells, largely found in the ileum and colon, synthesize and release GLP-1.[14] A small amount of proximal small intestine cells are also known to express both GLP-1 and GIP.[15] It is estimated that the indirect effects of incretins are responsible for up to 70% of the insulin secretion stimulated by glucose in healthy individuals.[14] A change in blood glucose concentration derived from food intake amplifies the secretion by pancreatic β cells of GIP and GLP-1 into the blood stream, thereby increasing the release of insulin at the time when it is most needed.[13] These effects on insulin release and glucose homeostasis improvement have raised expectations about the utilization of these hormones in the treatment of type two diabetes, and various therapies have been developed, mainly based on GLP-1.

Table I
Hormones with incretin effect

Direct effect	*Indirect effect*
GIP	Cholecystokinin Gastrin Ghrelin
GLP-1	Neurotensin Peptide PHI Peptide YY

The fact that these hormones are released when the food arrives in the digestive system and the capacity of some nutrients to increase or decrease this release[16-18] suggest the existence of a system that regulates their production. However, there have been few studies on this issue, and the nutrient-mediated modulation of incretin gene expression remains hypothetical. The objective of this systematic review of the available literature was to search for an incretin gene expression regulatory mechanism that is influenced by a nutrient and therefore supports this hypothesis.

Method

The study was initiated with a search for literature reviews that would allow the issue to be approached from a wide perspective. We explored the PubMed database of the U.S. National Center for Biotechnology Information (NCBI). The first search equation used was *"Gene Expression Profiling"[Mesh] OR "Gene Expression"[Mesh] OR "Gene Expression Regulation, Developmental"[Mesh] OR "Gene Expression Regulation"[Mesh]) AND "Incretins"[Mesh]*. This initial search yielded nine articles, of which three were

reviews. After reading the abstracts of each paper, one of them was selected for a full examination.[13]

Once the bases of knowledge on incretins were established, a search was performed for articles related to our study hypothesis, using the equation *((“Incretins/agonists”[Mesh] OR “Incretins/analogs and derivatives”[Mesh] OR “Incretins/biosynthesis”[Mesh] OR “Incretins/genetics”[Mesh] OR “Incretins/metabolism”[Mesh] OR “Incretins/physiology”[Mesh] OR “Incretins/secretion”[Mesh] OR “Incretins/therapeutic use”[Mesh])) AND “Gene Expression Regulation”[Mesh]) NOT Review*. This search yielded six reports, but only one provided useful data on the regulation of gene expression in incretin synthesis.[34] We then used an alternative route *((“Incretins/ biosynthesis” [Mesh] OR “Incretins/genetics”[Mesh] OR “Incretins/ metabolism”[Mesh]) NOT (“review”[Publication Type] OR “review literature as topic”[MeSH Terms] OR “review”[All Fields]) AND (“2006/04/01”[PDat] : “2011/03/30”[PDat]) AND (“humans”[MeSH Terms] AND “2006/04/01”[PDat]: “2011/03/30” [PDat])*), which generated 65 articles. Although some of these were not very relevant, their reading led to other papers of more interest. The search equation *“Gene expression” AND “Incretins” AND “nutrient”* also produced no conclusive result, and it was concluded that no authors had directly addressed the issue of interest in this study.

Given the lack of studies on nutrient-mediated incretin gene regulation, a search was conducted on the synthesis of incretins, using *((“Incretins/biosynthesis”[Mesh]) NOT Review*). Various articles referred to Wnt signaling as a regulator of incretin synthesis, and the search was then focused on the relationship between nutrients and the Wnt signaling pathway, using *“Wnt Proteins”[Mesh] AND “Nutrients”*. We found a comment in the Biochemical Journal on an original study highly relevant to our study hypothesis.[39] The remaining studies consulted were drawn from reference lists in the selected articles and from different web pages.

Molecular mechanisms of incretin secretion and synthesis regulation

The enteroendocrine L cells that synthesize and release GLP-1 are found dispersed throughout the small and large intestine, with a higher density in the distal ileum and colon. In contrast, the anatomically distinct K cells that produce GIP are largely found in the duodenum. This may explain the different profiles of blood GLP-1 and GIP concentrations after food intake. Depending on the composition of the food, GLP-1 secretion can show a biphasic profile, with an early stage shortly after food intake that lasts for 15-30 min and a late phase that persists for 1-2 hours or longer. GIP secretion is produced after a similar brief delay and can remain elevated for various hours. In humans, glucose can be detected in the proximal duodenum within 5 minutes after the intake of an overload of liquid glucose, correlating with the time that elapses before the first rapid rise in blood GLP-1 and GIP levels.[13] Hence, these cells possess nutrient-detection mechanisms that permit the prompt release and possibly the synthesis of the hormones.

Incretin secretion

GIP is released rapidly upon the arrival of nutrients to the duodenum because of the elevated local density of K cells. However, human studies on glucose infusion showed that GLP-1 is only stimulated when the rate of glucose entry into the duodenum exceeds the duodenal absorption capacity, i.e., when the non-adsorbed glucose filters to the jejune and can stimulate L cells in this region.[19] Secretion is stimulated not only by carbohydrates but also by the other two macronutrients, lipids and proteins.[20-23] Both GLP-1 and GIP are rapidly degraded after their secretion by the enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV).[24,25]

Several highly ubiquitous transmembrane receptors with seven domains are widely activated by amino acids, carbohydrates, and free fatty acids and are expressed in various tissues, including the gastrointestinal tract. It has been hypothesized that these receptors may act as food intake modulation sensors, e.g., releasing incretin hormones into the intestine.[26] GIP and GLP-1 receptors are G protein-coupled receptors (GPRs), which are integral membrane proteins with seven α helices,[27,28] although enteroendocrine cells express various types of GPR coupled to G_s and G_q that induce incretin secretion. These receptors act by inducing signaling pathways, such as AMPc and protein kinese (PKC) in order to increase the calcium concentration *via* calcium channels, thereby producing the release of incretins.[13]

Incretin production

Hormone processing

GLP-1 is cleaved after translational processing of the proglucagon gene product, which is expressed not only in L cells but also in pancreatic cells and a subset of brain-stem neurons. Alternative production of the prohormone is largely attributable to the differential expression of prohormone convertase (PC) enzymes. Pancreatic α cells express PC2 and generate glucagon, whereas L cells in the intestine express PC1/3 and produce the bioactive peptides GLP-1, GLP-2, and oxyntomodulin. The carboxyl-terminal fraction of proglucagon I is almost completely processed to GLP-1 and GLP-2 in L cells, while the N-terminal is released as active peptide oxyntomodulin and the rest as glycentin.[14,29,30] Analysis of gene expression in L GLUTag cells, an experimental model, showed significantly increased mRNA levels of

proglucagon and PC1/3 after incubation with glucose *versus* lactate. In contrast, the mRNA of PC2 was not regulated by glucose after 12 h of incubation, while both glucose and lactate tended to increase its expression after 24 h. These data show that glucose is not only a primary stimulator of GLP-1 release but also a positive transcriptional modulator of proglucagon and PC-1/3 mRNA levels in L GLUTag cells.[31]

Unlike proglucagon, the proGIP precursor in K cells is not believed to contain sequences of bioactive peptides besides GIP. The processing of proGIP in K cells, as in the case of proglucagon in L cells, is attributed to the action of PC1/3.[30]

Synthesis regulation

Various studies have reported that incretin gene expression is mainly regulated by the Wnt signaling pathway. One member of this pathway, transcription factor TCF7L2 or TCF-4 (T-cell transcription factor, not to be confused with transcription factor 4), was found to influence the gene expression of both proglucagon and proGIP in enteroendocrine cells in the gut.[32-35] Furthermore, GLP-1 itself stimulates the Wnt pathway in an autocrine manner, and none of these effects have been described in pancreatic islet cells.[14]

Wnt signaling pathway

Wnt signaling is an extremely complex process that has to be meticulously controlled in time and space. It is critically important for cell differentiation, cell-cell communication, and organ formation and growth. Wnt proteins are glycoprotein ligands secreted by cells. They contain a conserved domain of around 300 amino acids interrupted by a sequence of 21 to 23 cysteine residues that have a characteristic spatial pattern. They are poorly soluble in water due to a lipid chain (palmitoyl) bound to a conserved cysteine residue. Many cells, especially undifferentiated or inflammatory cells secrete Wnt proteins, and others also secrete them in response to stimuli. The effect of Wnt proteins depends on their concentration. They are transported over long distances and can act on cells distant from their production site. Wnt is activated by both paracrine and autocrine signaling.[36] There are two types of Wnt signaling, but the canonic signaling pathway is more relevant to the present study.

The canonic Wnt signaling pathway (fig. 1) was well defined by McDonald, Tamai, and He.[37] It functions by regulating the β-catenin transcriptional coactivator. In the absence of Wnt, plasma β-catenin is constantly degraded by action of the Axin complex, which is composed of the tumor suppressor protein adenomatous polyposis coli (APC), casein kinase 1 (CK1), and glycogen synthase kinase 3 (GSK3). CK1 and GSK3 sequentially phosphorylate the amino-terminal region of β-catenin, producing its recognition by β-Trcp, a subunit of ubiquitin E3 with ligase activity, and its consequent ubiquitination and degradation in the proteasome. This continuous elimination of β-catenin prevents its entry into the nucleus, and the target genes of the Wnt pathway are therefore repressed by the DNA-bound T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) family. The Wnt/β-catenin signaling pathway is activated when a ligand binds to the Frizzled (Fz) transmembrane receptor and its co-receptor, low density lipoprotein receptor-related protein 6 or 5 (LRP6/5). Formation of the Wnt-Fz-LRP6/5 complex along with recruitment of the Disheveled (Dvl) scaffolding protein results in LRP phosphorylation and activation and anchorage of the Axin complex to the receptors. This event permits inhibition of Axin complex-mediated β-catenin phosphorylation and thereby achieves the stabilization of β-catenin, which accumulates in the cytoplasm and can travel to the nucleus to form complexes with TCF/LEF and activate the target gene expression of Wnt,[37] leading to the synthesis of GLP-1 and GIP in enteroendocrine L and K cells, respectively.

In 2008, Anagnostou and Shepherd published a study in which they identified an important link between glucose detection and the Wnt/β-catenin signaling pathway,[38] indicating that this pathway responds to physiological concentrations of nutrients. One of the first results obtained suggested that glucose regulates β-catenin levels. They used macrophage cell lines (J774.2 and RAW264.7), because these had previously shown a response to glucose. Anagnostou and Shepherd also observed that the β-catenin in these cells represents a cytosolic and nuclear pool of β-catenin that is involved in the transduction of Wnt signals and TCF-dependent transcriptional activity. They maintained these cell lines during a period of glucose starvation and found that the restoration of glucose levels produced a rapid and dose-dependent increase in β-catenin in both cell lines. Changes in β-catenin were observed between 5 mM and 20 mM of glucose, indicating that this effect can be exerted within the physiological range of glucose concentrations.[38]

Hexosamine pathway

Anagnostou and Shepherd reported that the hexosamine pathway is involved in the regulation of β-catenin levels. Their first evidence was that the above-mentioned effects were blocked by drugs that inhibit glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT). GFAT is known to require glutamine as amino group donor, and the effect of glucose disappeared when glutamine was not present. Further proof of the influence of the hexosamine pathway was their finding that the effects of glucose could be replicated by administering low levels of glucosamine (GlcN), which can directly enter the hexosamine pathway downstream from GFAT.[38]

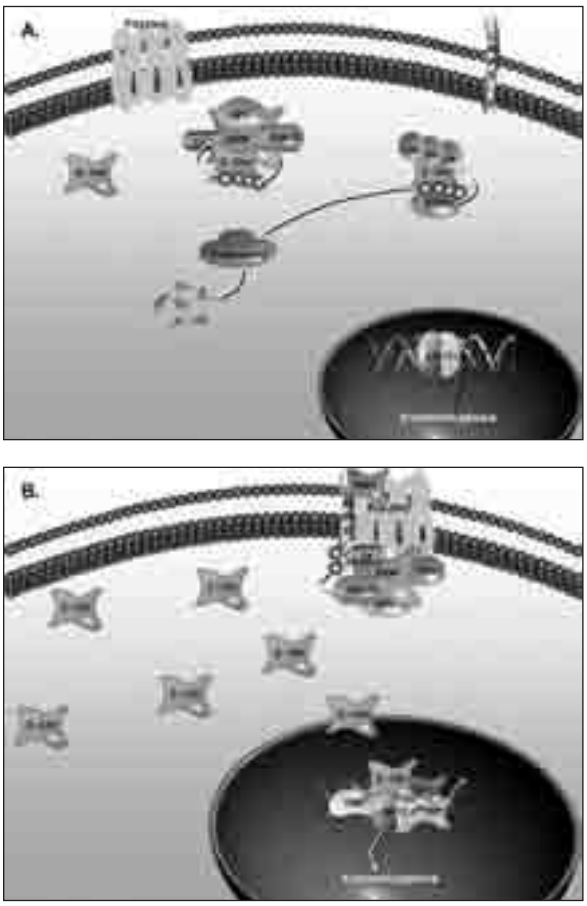


Fig. 1.—Simplified representation of the Wnt signaling pathway. Panel A represents the inactivation of the pathway by the phosphorylation of β-catenin and its subsequent degradation in the proteasome. B depicts the activatited pathway, with the entry of β-catenin into the nucleus.

The hexosamine biosynthetic pathway (HBP) results in the production of UDP-N-acetyl glucosamine (UDP-GlcNAc) and other hexosamine nucleotides. UDP-GlcNAc is the main product and sole donor for O-binding of a single molecule of N-acetyl glucosamine (O-GlcNAc) to many cytoplasmic and nuclear proteins. Upon entry into the cell, the glucose is rapidly phosphorylated to glucose-6-phosphate, which can be oxidized *via* glycolysis, converted to pentose phosphates, or stored as glycogen. In glycolysis, G6P is isomerized to fructose-6-phosphate (F6P) before activation of the pathway. Approximately 2.5% of the F6P, and consequently the glucose, is diverted to HBP. As noted above, GFAT catalyzes the formation of glucosamine-6-phosphate, with glutamine as amine donor and F6P as acceptor substrate in the first and rate-limiting step of the pathway. Subsequently, addition of an acetyl group produces N-acetyl-glucosamine-6-phosphate, which is rapidly modified to UDP-GlcNAc. The utilization of glucosamine and acetyl in the first two steps potentially links the metabolism of amino acids and fatty acids to HBP.[39]

The reversible modification of the proteins by the addition and removal of GlcNAc (analogous to the addition and removal of phosphate) also shows a complex interaction with O-phosphate modification. The target sites of N-acetyl-O-glycosylation are the O-phosphorylation sites themselves or are very close to them. The GlcNAc cycle is completed thanks to two enzymes. One of these is O-GlcNAc transferase (OGT), which catalyzes the O-binding of GlcNAc to serine and threonine residues of the target protein. The other is O-GlcNAc hydrolase (OGA), which eliminates the hexosamine fraction.[39]

Because of the wide functionality of the target proteins, the hexosamine pathway is also known as the hexosamine signaling pathway. The final product, UDP-GlcNAc, is a potent inhibitor of GFAT and modulates the affinity of OGT for specific substrates.[39]

Anagnostou and Shepherd[38] utilized the N-glycosylation inhibitors tunicamycin and 2-deoxy-D-glucose (2DOG) and demonstrated that this glycosylation is responsible for the effect of glucose on β-catenin, but the mechanism underlying this effect has not been elucidated. It was initially attributed to an increase in catenin synthesis, but this was ruled out by the finding that β-catenin mRNA levels were not affected by glucose or glucosamine or by the absence of glutamine; therefore, another explanation must be sought.[39]

Relationship between Wnt and hexosamines

Phosphorylation of β-catenin by GSK3 is an essential step in its signaling for degradation in the proteasome, as commented above. It was first thought that low GSK3 activity levels may explain the increase in β-catenin, but this has been ruled out. However, the phosphorylated/total β-catenin ratio was found to decrease with glucose or glucosamine treatments, indicating a reduced GSK3-mediated phosphorylation and a consequent stabilization of β-catenin.[38] One explanation, based on the results of the latter study and the physiology of the hexosamine pathway, is depicted in figure 2. The effect of glucose on Wnt signaling is that N-acetyl-O-glycosylation of β-catenin hinders GSK3-mediated O-phosphorylation due to a simple structural cause, and this leads to a conformational change that allows it to evade the destruction complex and subsequent degradation in the proteasome, thereby increasing the concentration of β-catenin in the cytoplasm.

Besides its effects on β-catenin, glucose also induces autocrine activation of the Wnt canonical signaling pathway. Glucose may stimulate the secretion of Wnt proteins, given that the secretion of some Wnts is known to require N-glycosylation, and autocrine regulation of Wnt signaling has been observed. Another hypothesis is that glucose may regulate the N-glycosylation of Fz proteins or their co-receptors (LRP5/6). This may alter Wn signaling, because some receptors are functionally regulated by N-glycosylation. Thus, there is evidence that LRP6 is N-glycosylated, and this affects its localization and signaling capacity. In order

to test whether, with either hypothesis, extracellular Wnt signaling was required for the effect of glucose on β-catenin, Anagnostou and Shepherd first utilized Dkk1, which blocks the interaction between Wnt and the Frizzed-LPR complex, and then utilized sFRP2, which also blocks Wnt signaling. The effect of glucose on β-catenin was not produced in either case; hence, the Wnt signaling pathway may be involved in this effect. The researchers next used a medium containing Wnt3a and tunicamycin (which blocks LRP6 phosphorylation) and found a glucose-induced increase in β-catenin due to an autocrine activation of the Wnt signaling system involving the hexosamine pathway and protein N-glycosylation.[38]

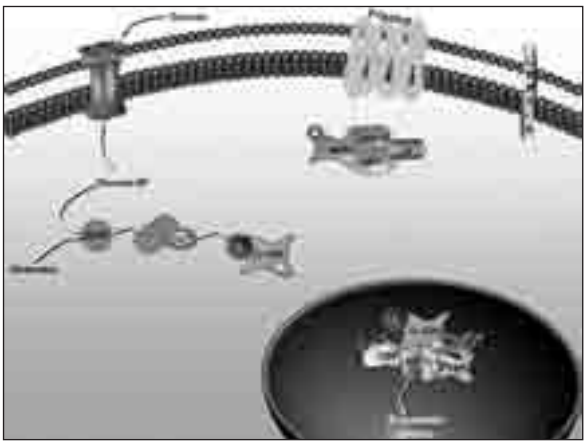


Fig. 2.—Simplified representation of the relationship between the hexosamine biosynthetic pathway and the canonical Wnt signaling pathway.

Gene expression regulation

The TCF/LEF family of DNA-bound transcription factors is the main companion of β-catenin in gene regulation. TCF represses the gene expression, interacting with the repressor Groucho (known as TLE1 in humans), which promotes histone deacetylation and chromatin compaction. The stabilization of β-catenin induced by Wnt and its accumulation in the nucleus leads TCF to form a complex with β-catenin, which displaces Groucho and binds to other gene coactivators. TCF proteins are high-mobility group (HMG) DNA-binding transcription factors that not only bind to a DNA consensus sequence designated the Wnt-responsive element (WRE), CCTTTGWW (with W representing both T and A) but also produce a DNA flexion that can change the local chromatin structure. TCF7L2 acts as both repressor and activator.[37]

A large number of β-catenin-associated coactivators have been identified. This multiprotein complex includes BCL9 and Pygopus (Pygo), a mediator (to initiate the transcription), p300/CBP and histone-acetyltransferases (HATs) TRRAP/TIP60, histone-methyltransferases (HMTs) MLL1/2, the SWI/SNF family of ATPases for chromatin remodeling, and the PAF1 complex for elongation of histone transcription and modification. Structurally, β-catenin comprises three domains: the amino-terminal, central, and carboxyl-terminal domains. The central domain is formed by 12 armadillo-type repeats. Although the central repeats of β-catenin are associated with TCF and the amino-terminal repeat binds to BCL9, the majority of coactivator complexes interact with the carboxyl-terminal portion of β-catenin, creating interaction between β-catenin, transcriptional apparatus, and chromatin.[37] The sequence from armadillo repeat 10 to the carboxyl-terminal end (COOH) of β-catenin interacts with and binds to the CPB (CREB binding protein) domain. CBP acts as coactivator of β-catenin and they activate transcription together.[40] In fact, the binding of TCF/β-catenin to WREs leads to a CBP-dependent histone acetylation and a significant genomic distance (30 kb), which suggests that the local recruitment of TCF/β-catenin results in a generalized chromatin modification.[37]

A recent study also related the peroxisome proliferator activated receptor β/δ (PPARβ/δ) to the Wnt pathway,[31] in which PPARβ/δ was observed to transcriptionally regulate proglucagon expression in enteroendocrine L cells through stimulation of the β-catenin/TCF-4 pathway. The authors identified a role for PPARβ/δ as positive regulator of GLP-1 signaling through increases in the gene expression of proglucagon and the GLP-1 receptor in GLP-1-producing enteroendocrine L cells and pancreas, respectively [31].

However, the key question is whether the glucose-induced increase in β-catenin has functional consequences for gene expression. This was addressed by Anagnostou and Shepherd[38] in experiments that showed increased β-catenin in the nucleus of the cells under study. They also demonstrated that glucose increases the transcriptional activity of the β-catenin/ TCF system, given that a series of β-catenin target genes were expressed after its addition. These results clearly demonstrate that glucose, through the hexosamine pathway and N-glycosylation, increases levels of functional β-catenin, which accumulates in the nucleus and binds to members of the TCF/LEF family to activate transcription of the target genes,[38] including GLP-1 and GIP genes in enteroendocrine L and K cells.

These results can also be obtained *in vivo*, and a rapid 2-to 3-fold increase in β-catenin levels has been reported in liver, muscle, and adipose tissue after refeeding food-deprived rats and in the liver of insulinopenic and hyperglycemic rats with streptozotocin-induced diabetes.[38] This indicates that changes in β-catenin take place in tissues involved in the regulation of glucose metabolism under relevant physiological conditions, and that these effects are also attributable to changes in glucose *in vivo*, permitting the framing of hypotheses on the presence of this regulation in incretin hormone-producing enteroendocrine L and K cells.

Conclusion

The Wnt signaling pathway is responsible for regulation the gene expression of different proteins involved in innumerable metabolic processes. Synthesis of proglucagon and consequently of GLP-1 and GIP is known to be controlled by the TCF/LEF repressor system, on which β-catenin acts, in enteroendocrine K and L cells. Evidence that glucose can exert direct effects on the Wnt/β-catenin signaling pathway establishes a link between nutrients and signaling networks, which are capable of coordinating and regulating different metabolic responses. In this way, understanding of the process can improve our knowledge of the metabolism of insulin and glucose homeostasis. Furthermore, other nutrients are likely to be involved in modulating the gene expression of incretin hormones, and they warrant specific study.

Perspectives

The aim of this study was to establish the bases for a possible research line to test hypotheses on enteroendocrine K and L cells in the human gut and the production of GIP and GLP-1 incretin hormones. These observations, alongside other available evidence, indicate that Wnt/β-catenin signaling is of therapeutic interest, especially in relation to obesity, diabetes, and other associated metabolic diseases. In fact, diabetic drug treatments using these hormones are now available. A greater understanding of incretin production processes and their modulation by nutrients and other dietary components can help to improve treatments or identify alternative options.

References

1. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2 (7349): 20-1.
2. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1965; 25 (10): 1317-24.
3. Van der Burg MP, Guicherit OR, Frölich M, Gooszen HG. Insulinotropic effects of cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 during perifusion of short-term cultured canine isolated islets. *Regulatory Peptides* 1995; 60 (1): 61-7.
4. Kelly KR, Brooks LM, Solomon TP, Kashyap SR, O'Leary VB, Kirwan JP. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucose-stimulated insulin response to exercise training and diet in obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2009; 296 (6): E1269-74.
5. Rehfeld JF. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2011; 201 (4): 405-11.
6. Cui C, Ohnuma H, Daimon M, Susa S, Yamaguchi H, Kameda W, Jimbu Y, Oizumi T, Kato T. Ghrelin infused into the portal vein inhibits glucose-stimulated insulin secretion in Wistar rats. *Peptides* 2008; 29 (7): 1241-6.
7. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Potential incretins. *Mayo Clinic Proceedings* 1988; 63 (8): 794-800.
8. Arechavaleta R. El efecto fisiológico de las incretinas. *Advanced Studies in Medicine* 2006; 6 (7A): S581-S585.
9. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 297 (1-2): 127-36.
10. Asmar M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: new advances. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010; 17 (1): 57-62.
11. Szalowska E, Meijer K, Kloosterhuis N, Razaee F, Priebe M, Vonk RJ. Sub-chronic administration of stable GIP analog in mice decreases serum LPL activity and body weight. *Peptides* 2011; 32 (5): 938-45.
12. Irwin N, Francis JM, Flatt PR. Alterations of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) during cold acclimation. *Regulatory Peptides* 2011; 167 (1): 91-6.
13. Parker HE, Reimann F y Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2010; 12: e1.
14. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews* 2007; 87: 1409-1439.
15. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides* 2003; 114 (2-3): 189-96.
16. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M y Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009; 296: E473-E479.
17. Reimer RA. Meat hydrolysate and essential amino acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion, in the human NCI-H716 enteroendocrine cell line, is regulated by extracellular signal-regulated kinase1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *Journal of Endocrinology* 2006; 191: 159-170.
18. Shimotoyodome A, Fukuoka D, Suzuki J, Fujii Y, Mizuno T, Meguro S, Tokimitsu I y Hase T. Coingestion of Acylglycerols Differentially Affects Glucose-Induced Insulin Secretion via Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in C57BL/6J Mice. *Endocrinology* 2009; 150 (5): 2118-26.
19. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schäfer T, Wank V, Arnold R y Göke B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97 (1): 92-103.
20. Yoder SM, Yang Q, Kindel TL, Tso P. Stimulation of incretin secretion by dietary lipid: is it dose dependent? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009; 297 (2): G299-305.
21. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S, Bellon M, Bartholomeusz FD, Wishart JM, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86 (5): 1364-8.
22. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nature Medicine* 2005; 11 (1): 90-4.
23. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF, Ahrén B. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2008; 295 (4): E779-84.
24. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3575-3581.
25. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 220-224.
26. Wellendorph P, Johansen LD, Bräuner-Osborne H. The emerging role of promiscuous 7TM receptors as chemosensors for food intake. *Vitamins and Hormones* 2010; 84: 151-84.

27. Harada N. Structure and function of incretin receptor. *Nippon Rinsho* 2001; 69 (5): 813-20.
28. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sciences* 2000; 66 (2): 91-103.
29. Dhanvantari S, Izzo A, Jansen E, Brubaker PL. Coregulation of glucagon-like peptide-1 synthesis with proglucagon and prohormone convertase 1 gene expression in enteroendocrine GLUTag cells. *Endocrinology* 2001; 142 (1): 37-42.
30. Meier JJ y Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (4): 587-606.
31. Daoudi M, Hennuyer N, Borland MG, Touche V, Duhem C, Gross B, Caiazzo R, Kerr-Conte J, Pattou F, Peters JM, Staels B, Lestavel S. PPARβ/δ Activation Induces Enteroendocrine L Cell GLP-1 Production. *Gastroenterology* 2011. [Epub ahead of print]
32. Jin T y Liu L. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008; 22 (11): 2383-92.
33. Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51 (10): 1771-80.
34. García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, Moya CM, García-Jiménez C. WNT/beta-catenin increases the production of incretins by entero-endocrine cells. *Diabetologia* 2009; 52 (9): 1913-24.
35. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280 (2): 1457-64.
36. Gustafson B y Smith U. WNT signalling is both an inducer and effector of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2008; 51: 768-1770.
37. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental Cell* 2009; 17 (1): 9-26.
38. Anagnostou SH, Shepherd PR. Glucose induces an autocrine activation of the Wnt/beta-catenin pathway in macrophage cell lines. *Biochemical Journal* 2008; 416 (2): 211-8.
39. www.rgd.mcw.edu/wg/pathway/hexosamine_biosynthetic_pathway
40. Takemaru KI, Moon RT. The transcriptional coactivator CBP interacts with beta-catenin to activate gene expression. *The Journal of Cell Biology* 2000; 149 (2): 249-54.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):46-53
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Modulación de la expresión de genes de incretinas mediada por nutrientes; revisión sistemática

R. Martínez-Rodríguez y A. Gil

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

Las incretinas son una serie de hormonas que tras una ingesta de alimentos son secretadas y liberadas al torrente sanguíneo por células enteroendocrinas del intestino, llegando al páncreas, donde producen un efecto potenciador en la liberación de insulina. El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión sistemática de la modulación de la expresión génica de las incretinas mediada por nutrientes utilizando ecuaciones específicas de búsqueda en la base de datos PubMed. Las dos incretinas más relevantes son el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), que provienen de los precursores proglucagón y proGIP, respectivamente. GLP-1 es mayoritariamente sintetizado y secretado por las células L del íleon y del colon, a diferencia de GIP que lo hace por las células K de duodeno y yeyuno proximal. Se ha demostrado que la ruta canónica de señalización Wnt está estrechamente relacionada con la producción de estas hormonas, ya que el factor de transcripción TCF7L2 influye en la expresión génica de proglucagón y proGIP en células enteroendocrinas L y K. Por otra parte, se ha demostrado que la ruta biosintética de las hexosaminas es capaz de glicosilar la β-catenina, componente fundamental de la señalización canónica Wnt, lo que interfiere en la fosforilación de esta proteína, impidiendo así su degradación en el proteasoma. El aumento de la concentración de glucosa incrementa la ruta de las hexosaminas y de esta manera la glicosilación de la β-catenina. Esto produce una acumulación de esta proteína en el citoplasma celular y permite su entrada al núcleo, donde ejerce su acción al unirse a una serie de moléculas y factores de transcripción, permitiendo de este modo que se expresen los genes diana, entre los que se encuentran los de las hormonas incretinas. También hay evidencias de que la glucosa, a través de la ruta de las hexosaminas, es capaz de inducir la activación autocrina de la ruta de señalización Wnt estimulando la secreción de proteínas Wnt.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:46-53)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5437

Palabras clave: *Incretinas. Regulación de la expresión génica. Proteínas Wnt. Glicosilación.*

Correspondencia: Ángel Gil.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.
Centro de Investigación Biomédica.
Universidad de Granada. Campus de la Salud.
Avda. del Conocimiento, s/n.
18100 Armilla. Granada. España.
E-mail: agil@ugr.es

Recibido: 3-VIII-2011.
Aceptado: 8-VIII-2011.

GENE EXPRESSION MODULATION OF INCRETINS MEDIATED BY NUTRIENTS; A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Incretins are a cluster of hormones which are secreted and released into the bloodstream after food intake by gut enteroendocrine cells, reaching to pancreas where produce a potentiating effect on insulin release. The aim of this study was to perform a systematic review of incretins gene expression mediated by nutrients using specific search equations in the PubMed database. The two most relevant incretins are GLP-1 and GIP, which come from proglucagon and proGIP precursor respectively. GLP-1 is mainly synthesized and released by ileum and colon L cells, in contrast to GIP which does it by K cells in duodenum and proximal jejunum. It has been shown that canonical Wnt signalling pathway is closely related to the production of these hormones, since transcription factor TCF7L2 affects proglucagon and proGIP gene expression in L and K enteroendocrine cells. On the other hand, it has been shown that the hexosamine biosynthetic pathway can produce N-linked glycosylation of -catenin, an essential component of canonical Wnt signalling. This process hinders β-catenin phosphorylation and, thereby prevents proteasome degradation. Increasing glucose concentration enhances the hexosamine pathway and thus β-catenin glycosylation. This causes a β-catenin cytoplasmic accumulation allowing entry into nucleus, where it exerts its action by binding to a clump of molecules and transcription factors, allowing to express the target genes, including the incretin hormones. There is also evidence that glucose, through the hexosamine pathway, can induces autocrine activation of Wnt signalling pathway by stimulating secretion of Wnt proteins.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:46-53)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5437

Key words: *Incretins. Gene expression regulation. Wnt proteins. Glycosylation.*

Abreviaturas

APC: Adenomatous polyposis coli.
β-Trcp: Proteína que contiene repeticiones de transducina β.
CBP: Proteína de unión a CREB.
CK1: Caseína quinasa 1.
DPP IV: Dipeptidil peptidasa IV.
GFAT: Glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa.
GIP: Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa.
GLP-1: Péptido análogo al glucagón 1.
GPR: Receptor acoplado a proteína G.
GSK3: Glucógeno sintasa quinasa 3.
HAT: Histona-acetiltransferasa.
HBP: Ruta biosintética de las hexosaminas.
HMT: Histona-metiltransferasa.
LEF: Factor potenciador linfoide.
LRP: Proteínas relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad.
OGA: N-acetil O-glucosaminasa.
OGT: O-GlcNAc transferasa.
PC: Prohormona convertasa.
PPAR: Receptor activado por proliferador peroxisomal.
TCF: Factor de células T.
WRE: Elemento de respuesta a Wnt.

Introducción

El término incretina hace referencia al efecto de la liberación de insulina producido en respuesta a la ingesta de alimentos. Las incretinas son una serie de hormonas que incrementan de forma directa o indirecta esa secreción de insulina en las células de los islotes de Langerhans pancreáticos[1,2]. En el organismo hay varias hormonas que producen este efecto de una forma indirecta[3-7] (tabla I), pero que lo hagan directamente, actualmente sólo se conocen dos, lo que las convierte en las más importantes. Se trata del péptido insulinotrópico dependiente de glucosa o GIP (anteriormente conocido como péptido inhibidor gástrico, *gastric inhibitoy peptide)* y del péptido análogo al glucagón 1 o GLP-1 *(glucagon like peptide)*[8]. Pero la acción de estas hormonas no sólo se ciñe al páncreas y la liberación de la insulina, sino que juegan otros papeles en el organismo. GLP-1 suprime la secreción de glucagón, inhibe el vaciamiento gástrico y reduce el apetito y la ingesta de alimento[9]. También parece que mejora y aumenta la proliferación de células pancreáticas, protege a los miocitos del daño isquémico, regula la homeostasis de glucosa y tiene una función neuroprotectora[10]. Por otra parte, GIP puede que tenga una relación directa con la obesidad y el metabolismo lipídico[10,11], la remodelación ósea y, en el sistema nervioso central, un papel regulador en la proliferación de células progenitoras neurales y modificación del comportamiento[10].

Tabla I
Hormonas con efecto incretina

Efecto directo	*Efecto indirecto*
GIP	Colecistoquinina Gastrina Ghrelina
GLP-1	Neurotensina Péptido PHI Péptido YY

Un estudio reciente en ratas, añade una posible relación entre GIP y la aclimatación al frío[12].

Las hormonas incretinas GIP y GLP-1 pertenecen a una superfamilia de péptidos glucagón y, por tanto, existe homología en la secuencia de aminoácidos entre ellos. GIP es un péptido de 42 aminoácidos que deriva de su precursor, ProGIP, mientras que GLP-1 lo hace del precursor proglucagón e incluye péptidos de 30 y 31 aminoácidos. El "efecto incretina" ha sido estudiado con la glucosa y se ha visto que cuando es ingerida por vía oral produce una respuesta insulínica mucho mayor que si se administrase por vía intravenosa, lo que indica que la secreción de GIP y GLP-1 se realiza en el tracto digestivo[13] y, efectivamente, está mediada por dos tipos de células enteroendocrinas del epitelio gastrointestinal. Las células K, ubicadas principalmente en duodeno y yeyuno proximal, son las encargadas de segregar GIP. Las células L, que se encuentran en su mayoría en el íleon y colon, sintetizan y segregan GLP-1[14]. También se sabe que una pequeña cantidad de células del intestino delgado proximal, expresa tanto GLP-1 como GIP[15]. Se estima que la vía indirecta de las incretinas es la base de hasta un 70% de la secreción de insulina estimulada por glucosa en individuos sanos[14]. A nivel de la célula β pancreática, GIP y GLP-1 llegan a la circulación después de que la ingesta de alimentos proporcione una señal de cambio en la concentración de glucosa que amplifica la respuesta secretora, aumentando así la liberación de insulina en condiciones en las que más se necesita[13]. Estos efectos sobre la liberación final de insulina y la mejora de la homeostasis de glucosa, han generado una serie de expectativas sobre estas hormonas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y ha llevado al desarrollo de varias terapias basadas, principalmente en GLP-1.

El hecho de que estas hormonas se liberen cuando los alimentos llegan al sistema digestivo y la capacidad que se ha observado que tienen algunos nutrientes para potenciar o disminuir esta liberación[16-18], hace pensar que exista también un sistema que regule su producción. Este es un tema que está poco estudiado y por lo tanto, la modulación de la expresión génica de incretinas mediada por nutrientes es, aún, una hipótesis. El objetivo de este trabajo es encontrar, mediante una revisión sistemática de la bibliografía disponible hasta la fecha, un mecanismo de regulación de la expresión

de genes de incretinas que esté influenciado por algún nutriente y dé una posible explicación a esta hipótesis.

Metodología

El trabajo se comenzó llevando a cabo una búsqueda de revisiones bibliográficas que permitieran abordar el tema desde una perspectiva amplia. La base de datos consultada para ello fue la que proporciona el recurso PubMed, del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de los Estados Unidos. La primera ecuación de búsqueda utilizada fue la siguiente: *("Gene Expression Profiling"[Mesh] OR "Gene Expression"[Mesh] OR "Gene Expression Regulation, Developmental" [Mesh] OR "Gene Expression Regulation"[Mesh]) AND "Incretins"[Mesh]*. Esta primera consulta dio como resultado 9 artículos de los cuales 3 eran revisiones. Tras revisar los abstract de cada uno, se decidió completar la lectura de uno de ellos[13].

Una vez establecidas las bases del conocimiento sobre incretinas, se desarrolló una búsqueda de artículos originales que dieran solución a la hipótesis de partida. Para ello se empleó la siguiente ecuación: *((("Incretins/agonists" [Mesh] OR "Incretins/analogs and derivatives" [Mesh] OR "Incretins/biosynthesis" [Mesh] OR "Incretins/genetics"[Mesh] OR "Incretins/metabolism" [Mesh] OR "Incretins/physiology" [Mesh] OR "Incretins/secretion" [Mesh] OR "Incretins/therapeutic use" [Mesh])) AND "Gene Expression Regulation" [Mesh]) NOT Review*. Con ella se obtuvieron 6 resultados, de los cuales, tan sólo uno[34] dio una clave muy buena e importante para este trabajo de la regulación de la expresión génica en la síntesis de incretinas. Utilizando una ruta alternativa (*("Incretins/biosynthesis" [Mesh] OR "Incretins/genetics" [Mesh] OR "Incretins/metabolism" [Mesh]) NOT ("review" [Publication Type] OR "review literature as topic" [MeSH Terms] OR "review" [All Fields]) AND ("2006/04/01" [PDat]: "2011/03/30" [PDat]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND "2006/04/01" [PDat]: "2011/03/30"[PDat])*) se encontró una lista de 65 artículos entre los que fueron seleccionados varios no muy relevantes, pero que, tras su lectura, permitieran llegar a algún otro artículo de mayor interés. Con la ecuación *"Gene expression" AND "Incretins" AND "nutrient"* tampoco se logró ningún resultado concluyente, por lo que se llegó a la conclusión de que no existía ningún trabajo que hubiese estudiado lo que se estaba buscando.

Debido a la inexistencia de trabajos para la regulación génica mediada por nutrientes, la búsqueda se centró en la síntesis de incretinas (*("Incretins/biosynthesis" [Mesh]) NOT Review*). Ya que varios artículos hacían referencia a la señalización Wnt como regulador de la síntesis de incretinas, se empezó a buscar una relación entre nutrientes y la ruta de señalización Wnt por medio de la ecuación *"Wnt Proteins" [Mesh] AND "Nutrients"* y de esta manera fue como se encontró un comentario del Biochemical Journal que se referenciaba en un trabajo original que estudiaba justo lo que se estaba buscando[39].

El resto de trabajos consultados fueron tomados de las propias referencias que hacía cada trabajo en su bibliografía y también de consultas en diferentes recursos webs.

Mecanismos moleculares de secreción y regulación de la síntesis de incretinas

Las células L enteroendocrinas que sintetizan y liberan GLP-1 se encuentran dispersas por todo el intestino delgado y grueso, con mayor densidad en el íleon distal y el colon. GIP, por el contrario, es producido por un tipo de células anatómicamente distintas, conocidas como células K, que están, en su mayoría, ubicadas en el duodeno. Tal vez debido a eso, las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP presentan perfiles distintos después de la ingesta de alimentos. Dependiendo de la composición de la comida, la secreción de GLP-1 pueden presentar un perfil bifásico, con una fase temprana poco después de la ingesta de alimentos y con una duración de 15-30 min, y una fase tardía que persiste durante 1-2 horas o más. La secreción de GIP se produce con un retraso corto de tiempo similar y también pueden permanecer elevada durante varias horas. En humanos, la glucosa puede ser detectada en el duodeno proximal dentro de los 5 minutos tras la ingesta de una sobrecarga de glucosa líquida, correlacionándose con el tiempo necesario para ver la primera elevación rápida de la concentración de GLP-1 y GIP en sangre[13]. Por tanto, existen mecanismos de detección de nutrientes en estas células que permiten la pronta liberación de hormonas y posiblemente, la síntesis de las mismas.

Secreción de incretinas

La liberación de GIP se realiza rápidamente por la llegada de nutrientes en el duodeno, gracias a su alta densidad local de células K, sin embargo, estudios con infusión de glucosa en humanos mostraron que la secreción de GLP-1 es estimulada sólo cuando la tasa de entrada de glucosa en el duodeno excede la capacidad de absorción duodenal, es decir, cuando la glucosa no absorbida se filtra hasta el yeyuno y estimula potencialmente a las células L en esa región[19]. Pero la secreción no sólo se produce por ingesta de hidratos de carbono, sino que los otros dos macronutrientes, lípidos y proteínas, también la estimulan[20-23]. Tras la secreción tanto de GLP-1 como de GIP, se produce una rápida degradación de las hormonas, provocada por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)[24,25].

Existen varios receptores con siete dominios transmembrana muy ubícuos que son ampliamente activados por aminoácidos, hidratos de carbono o ácidos grasos libres y que se expresan en varios tejidos, entre los que está el tracto gastrointestinal. Esto ha llevado a la

hipótesis de que estos receptores pueden actuar como sensores de modulación de la ingesta de alimentos, por ejemplo, la liberación de las hormonas incretinas en el intestino[26]. Los receptores acoplados a proteína G (GPRs), son proteínas integrales de membrana con siete hélices α. Los propios receptores de GIP y GLP-1 pertenecen a este grupo[27,28], pero en las células enteroendocrinas, se expresan varios tipos de GPRs, acoplados a G_s y G_q, que inducen la secreción de incretinas. Estos receptores actúan induciendo rutas de señalización, como AMPc y PKC (proteína quinasa C) el aumento de la concentración de calcio en la célula por medio de canales de calcio, lo que provoca la liberación de incretinas[13].

Producción de incretinas

Procesamiento de la hormona

GLP-1 se escinde tras la traducción a partir del producto del gen proglucagón, que no sólo se expresa en las células L, sino también en las células del páncreas y un subconjunto de neuronas del tallo cerebral. El procesamiento alternativo de la prohormona es atribuible en gran medida a la expresión diferencial de las enzimas prohormona convertasas (PC). Mientras que las células pancreáticas expresan PC2 y generan el glucagón, las células L en el intestino expresan PC1/3 y producen los péptidos bioactivos GLP-1, GLP-2 y oxintomodulina. La fracción carboxilo terminal de proglucagón se procesa casi en su totalidad a GLP-1 y GLP-2 en células L, la región N-terminal es liberada como péptido activo oxintomodulina y el resto en forma de glicentina[14,29,30]. Los análisis de expresión de genes en células L GLUTag, un modelo experimental, muestra que los niveles de RNAm de proglucagón y PC1/3 aumentan significativamente tras la incubación con glucosa, comparado con lactato. Por el contrario, el RNAm de PC2 no es regulado por glucosa tras 12 h de incubación, mientras que tanto glucosa como lactato tienden a incrementar su expresión tras 24 h. Los datos de este estudio muestran que la glucosa no sólo es un estímulo primario de liberación de GLP-1, sino también un modulador transcripcional positivo de niveles de RNAm de proglucagón y PC-1/3 en células L GLUTag[31].

A diferencia de proglucagón, el precursor proGIP en las células K no se cree que contenga secuencias de péptidos bioactivos además de la de GIP. El procesamiento de proGIP en las células K, como el de proglucagón en células L, se atribuye a la acción de PC1/3[30].

Regulación de la síntesis

Existen varios trabajos que sostienen que la expresión de los genes de incretinas está regulada, principalmente, por la ruta de señalización Wnt, ya que un miembro de esta ruta, el factor de transcripción TCF7L2 o TCF-4 (factor de transcripción de células T, no confundir con el factor de transcripción 4), ha demostrado influir en la expresión génica intestinal tanto de proglucagón como de proGIP en células enteroendocrinas[32-35]. Además, el propio GLP-1 estimula de forma autocrina la ruta Wnt y ninguno de estos efectos han sido descritos en las células de los islotes pancreáticos[14].

Ruta de señalización Wnt

La señalización Wnt es un proceso extremadamente complejo que ha de ser cuidadosamente controlado, tanto temporal como espacialmente. Es de fundamental importancia para la diferenciación celular, comunicación célula-célula, formación y crecimiento de órganos. Las proteínas Wnt son ligandos glicoprotéicos secretados por células. Contienen un dominio conservado de aproximadamente 300 aminoácidos y está interrumpido por una secuencia de 21 a 23 residuos de cisteína que tienen un patrón espacial característico. Son poco solubles en agua debido a una cadena lipídica (palmitoil) ligada a un residuo conservado de cisteína. Muchas células, particularmente indiferenciadas o inflamatorias, secretan proteínas Wnt, pero otras también lo hacen en respuesta a estímulos. Las Wnt tienen un efecto dependiente de concentración, son transportadas a través de largas distancias y pueden actuar en células situadas lejos de donde fueron producidas. La activación Wnt se logra tanto por señalización paracrina como autocrina[36]. Existen dos tipos de señalización Wnt, pero la importante para este trabajo es la ruta canónica de señalización.

La ruta canónica de señalización Wnt (fig. 1) ha sido bien definida por McDonald, Tamai y He[37]. Funciona mediante la regulación del coactivador transcripcional β-catenina. En ausencia de Wnt, la β-catenina plasmática es constantemente degradada por la acción del complejo Axina, que está compuesto por la proteína de andamio axina, el supresor tumoral APC *(adenomatous polyposis coli),* la caseína quinasa 1 (CK1) y la glucógeno-sintasa quinasa 3 (GSK3). CK1 y GSK3 fosforilan secuencialmente la región amino terminal de la β-catenina, lo cual provoca el reconocimiento por parte de β-Trcp, una subunidad ligasa de la ubiquitina E3, y su consecuente ubiquitinación y degradación en el proteasoma. Esta continua eliminación de β-catenina previene su entrada en el núcleo y los genes diana de la ruta Wnt se mantienen, por tanto, reprimidos por la familia de proteínas del factor de células T ligado a DNA/factor potenciador linfoide (TCF/LEF). La ruta de señalización Wnt/β-catenina se activa cuando un ligando se une al receptor transmembrana Frizzled (Fz) y a su correceptor, la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 6 ó 5 (LRP6/5). La formación del complejo Wnt-Fz-LRP6/5 junto con el reclutamiento de la proteína andamio Dishevelled (Dvl) da como resultado la fosforilación y activación del LRP y el anclaje del complejo axina a los recepto-

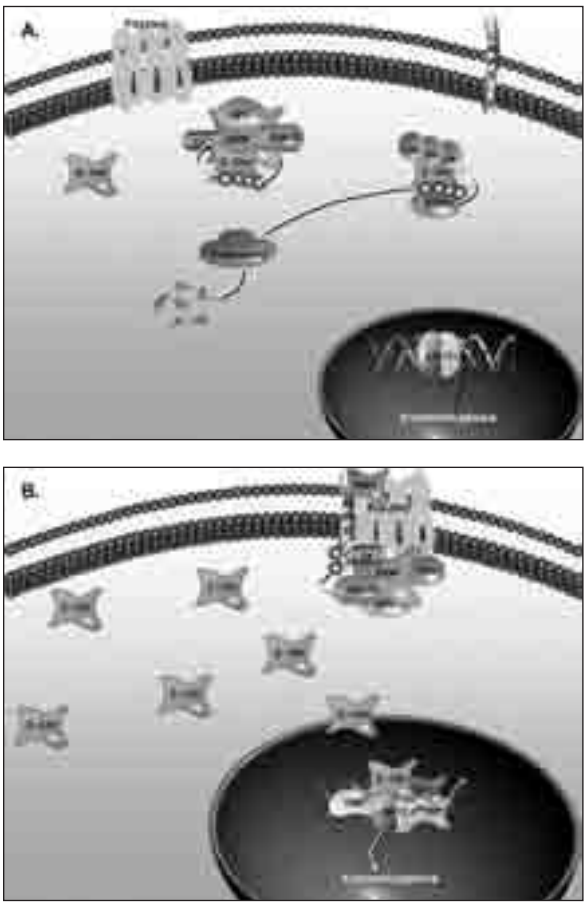


Fig. 1.—Representación simple de la ruta de señalización Wnt. El cuadro A simboliza la inactivación de la ruta mediante la fosforilación de β-catenina y su posterior degradación en el proteasoma. B representa la ruta activada, con la entrada de β-catenina al núcleo.

res. Este evento permite la inhibición de la fosforilación de β-catenina mediada por el complejo Axina y de esta manera, la estabilización de β-catenina, que se acumula en el citoplasma y puede viajar hasta el núcleo para formar complejos con TCF/LEF y activar la expresión génica diana de Wnt[37], que en células enteroendocrinas L y K conduce a la síntesis de GLP-1 y GIP respectivamente.

En 2008, Anagnostou y Shepherd publicaron un trabajo en el que se identificó una importante unión entre la detección de glucosa y la ruta de señalización Wnt/β-catenina[38]. Sus datos indican que la ruta de señalización Wnt responde a la concentración fisiológica de nutrientes. Uno de los primeros resultados obtenidos sugiere que la glucosa regula los niveles de β-catenina. En este estudio, se utilizaron líneas celulares de macrófagos (J774.2 y RAW264.7) porque habían demostrado previamente que tenían respuesta a glucosa. Además se ha visto que la β-catenina, en estas células, representa un *pool* citosólico y nuclear de β-catenina que está implicado en la transducción de señales Wnt y la activación transcripcional dependiente de TCF. En este estudio, las líneas celulares se mantuvieron durante un período de inanición de glucosa. La restauración de los niveles de glucosa, dio como resultado un aumento rápido en los niveles de β-catenina dependiente de la dosis en ambas líneas celulares. Los cambios en los niveles de β-catenina se observaron entre 5 mM y 20 mM de glucosa, indicando que el efecto puede ocurrir dentro del rango fisiológico de concentraciones de glucosa[38].

Ruta de las hexosaminas

En el trabajo realizado por Anagnostou y su colega Shepherd se dieron evidencias de que la ruta de las hexosaminas está implicada en la regulación de los niveles de β-catenina por varios motivos. El primero de ellos es que los efectos descritos anteriormente eran bloqueados por fármacos inhibidores de GFAT (glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa). Además se sabe que GFAT requiere glutamina como donador del grupo amino y el efecto de la glucosa desaparecía cuando no estaba presente la glutamina. La última evidencia de la influencia de la ruta de las hexosaminas fue que los efectos de la glucosa podían ser replicados administrando bajos niveles de glucosamina (GlcN), que puede entrar directamente en la ruta de las hexosaminas corriente abajo de GFAT[38].

La ruta biosintética de las hexosaminas (HBP, *Hexosamine Biosynthetic Pathway)* resulta en la producción de UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) y otros nucleótidos hexosaminas. UDP-GlcNAc es el producto principal y el donante único para la O-unión de una sola molécula de N-acetilglucosamina (O-GlcNAc) a muchas proteínas citoplasmáticas y nucleares. Al entrar en la célula la glucosa es rápidamente fosforilada a glucosa-6-fosfato, que puede ser oxidada a través de la glucólisis o derivar a las pentosas fosfato o ser almacenada como glucógeno. En la glucólisis, la G6P se isomeriza a fructosa-6-fosfato (F6P) antes de que actúe la ruta. Aproximadamente el 2,5% de la F6P, y por esta razón de la glucosa, se desvía a la HBP. Como se ha comentado antes, GFAT cataliza la formación de glucosamina-6-fosfato, con la glutamina como donante de amina y la F6P como sustrato aceptor en el primer paso y limitante de la ruta. Posteriormente, la adición de un grupo acetil produce N-acetilglucosamina-6-fosfato, que es rápidamente modificado a UDP-GlcNAc. La utilización de glucosamina y de acetil en los primeros dos pasos une potencialmente el metabolismo de aminoácidos y de ácidos grasos con HBP[39].

La modificación reversible de las proteínas mediante adición y eliminación de GlcNAc, análoga a la adición y eliminación de fosfato, también tiene una compleja interacción con la modificación O-fosfato. Los sitios diana de la N-acetil-O-glicosilación están en los propios sitios de O-fosforilación o muy próximos a ellos. El ciclo de la GlcNAc se completa gracias a dos enzimas. Una de ellas es la OGT (O-GlcNAc transferasa), que cataliza la O-unión de GlcNAc con los residuos de

serina y treonina de la proteína diana. La otra es la OGA (O-GlcNAcasa), que elimina la fracción hexosamina[39].

Debido a la amplia funcionalidad de las proteínas diana, la vía de las hexosaminas también se conoce como "ruta de señalización hexosamina". El producto final UDP-GlcNAc, es un potente inhibidor de la GFAT y también modula la afinidad de OGT para sustratos individuales[39].

En el estudio de Anagnostou y Shepherd[38], se utilizó tunicamicina y 2DOG (2-deoxi-D-glucosa), inhibidores de la N-glicosilación y se demostró que esta glicosilación es la responsable del efecto de la glucosa en β-catenina pero el mecanismo por el cual se produce este efecto aún no está resuelto. En un primer momento se pensó que podía deberse a un aumento en la síntesis de cateninas, pero esta idea quedó anulada tras comprobarse que los niveles de RNAm de β-catenina no estaban afectados ni por glucosa ni por glucosamina o por ausencia de glutamina, así que es necesario buscar otra explicación[39].

Relación entre Wnt y hexosaminas

La fosforilación de β-catenina por GSK3 es un paso esencial en su marcaje para la degradación en el proteasoma, como ya se ha comentado. En un principio se pensó que bajos niveles de actividad de GSK3 podrían explicar el aumento de β-catenina, pero se vio que no era así. Sin embargo, se encontró que la relación de β-catenina total fosforilada disminuía con el tratamiento de glucosa o glucosamina, indicando que está ocurriendo menos fosforilación mediada por GSK3, estabilizándose así la β-catenina[38]. La explicación que se le puede dar a esto, teniendo en cuenta los resultados de este trabajo y la fisiología de la ruta de las hexosaminas está representada en la figura 2. La glucosa afecta a la señalización Wnt de manera que la N-acetil-O-glicosilación de β-catenina obstaculiza la O-fosforilación mediada por GSK3, debido a una simple cuestión estructural, y esto conduce a un cambio conformacional que le permite evadir al complejo de destrucción y su posterior degradación en el proteasoma. De esta manera, empieza a aumentar la concentración de β-catenina en el citoplasma.

Además de estos efectos de la glucosa sobre β-catenina, también se ha visto que induce una activación autocrina de la ruta de señalización canónica Wnt. La glucosa podría estar estimulando la secreción de proteínas Wnt, ya que se sabe que la secreción de algunas Wnts requiere N-glicosilación y se ha visto regulación autocrina de la señalización Wnt. Otra hipótesis es que la glucosa podría estar regulando la N-glicosilación de las proteínas Fz o sus correceptores (LRP5/6). Esto podría estar alterando la señalización Wnt ya que se sabe que algunos receptores están regulados funcionalmente por N-glicosilación. Por ejemplo, hay evidencias de que LRP6 es N-glicosilado y esto afecta a la capacidad de localización y señalización de este receptor. Para probar que, por cualquiera de estas hipótesis, se requería señalización extracelular de Wnt para el efecto de glucosa en β-catenina, Anagnostou y Shepherd, en primer lugar utilizaron Dkk1, que bloquea la interacción entre Wnt y el complejo Frizzed-LPR y, en segundo lugar, sFRP2, que también bloquea la señalización Wnt. En ambos casos se vio que el efecto de la glucosa sobre β-catenina no se producía, con lo que la ruta de señalización de Wnt, podría estar implicada en este efecto. Después de esto, los investigadores realizaron pruebas con un medio que contenía Wnt3a y tucamicina (que bloquea la fosforilación de LRP6) y se demostró que el aumento en β-catenina inducido por glucosa se presenta debido a una activación autocrina del sistema de señalización Wnt y que esto implica a la ruta de las hexosaminas y la N-glicosilación de proteínas[38].

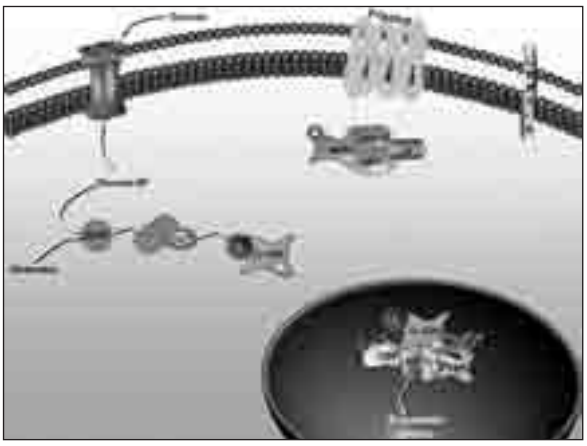


Fig. 2.—Representación simplificada de la relación entre la ruta biosintética de las hexosaminas y la ruta canónica de señalización Wnt.

Regulación de la expresión génica

La familia de factores de transcripción unidos a DNA TCF/LEF son el acompañante principal de β-catenina en la regulación génica. TCF reprime la expresión génica interactuando con el represor Groucho (llamado TLE1 en humanos), que promueve la desacetilación de histonas y la compactación de la cromatina. La estabilización de β-catenina inducida por Wnt y su acumulación en el núcleo conducen a TCF a acomplejarse con β-catenina, lo cual desplaza a Groucho y se une a otros coactivadores para la activación de genes. Las proteínas TCF son factores HMG *(high mobility group)* de unión al DNA y además de unirse a una secuencia consenso de ADN denominada elemento de respuesta a Wnt (WRE), CCTTTGWW (representando W tanto T como A), causan una flexión importante del DNA que puede alterar la estructura local de la cromatina. TCF7L2 actúa tanto como represor como activador[37].

Se han identificado gran cantidad de coactivadores asociados a β-catenina. Este complejo multiproteico

incluye BCL9 y Pygopus (Pygo), un mediador (para la iniciación de la transcripción), p300/CBP e histona-acetiltransferasas (HATs) TRRAP/TIP60, histona-metiltransferasas (HMTs) MLL1/2, la familia SWI/SNF de ATPasas para la remodelación de cromatina y el complejo PAF1 para la elongación de la transcripción y modificación de histonas. Estructuralmente, la β-catenina está formada por tres dominios, el amino terminal, el central y el carboxilo terminal. El dominio central está formado por por doce repeticiones de tipo "armadillo". Mientras que las repeticiones centrales de β-catenina se asocian con TCF y la repetición armadillo amino terminal se une a BCL9, la mayoría de los complejos coactivadores interactúan con la porción carboxilo terminal de la β-catenina, creando una interacción entre β-catenina, el aparato transcripcional y la cromatina[37]. Desde la repetición armadillo 10 al extremo carboxilo (COOH) terminal de β-catenina interacciona con el dominio de unión a CREB de CBP (CREB binding protein) para unirse a ella. CBP actúa como coactivador de β-catenina y juntos, activan la transcripción[40]. De hecho, la unión TCF/β-catenina a WREs conduce a una acetilación de histonas dependiente de CBP a una distancia genómica significativa (30 kb), lo que sugiere que el reclutamiento local de TCF/β-catenina da como resultado una modificación generalizada de la cromatina[37].

Un estudio reciente, relaciona, también, al receptor activado por proliferadores de los peroxisomas β/δ (PPARβ/δ) con la ruta Wnt[31]. En él se vio que PPARβ/δ regula transcripcionalmente la expresión de proglucagón en células L enteroendocrinas a través de la estimuación de la ruta β-catenina/TCF-4. La conclusión de este estudio identifica un papel para PPARβ/δ como regulador positivo de la señalización de GLP-1 por incremento tanto de la expresión génica de proglucagón como del receptor de GLP-1 en células L enteroendocrinas productoras de GLP-1 y páncreas, respectivamente[31].

Pero la cuestión realmente importante es si el incremento de β-catenina inducido por glucosa tiene consecuencias funcionales para la expresión génica. El trabajo de Anagnostou y Shepherd[38] lo confirma. Estos investigadores llevaron a cabo unos experimentos que mostraron un aumento de β-catenina en el núcleo de las células utilizadas. También demostraron que la glucosa aumenta la actividad transcripcional del sistema β-catenina/TCF, ya que tras adicionarla, se expresan una serie de genes blanco de β-catenina. Estos resultados demuestran claramente que la glucosa, a través de la ruta de las hexosaminas y la N-glicosilación, incrementa los niveles de β-catenina funcional, que se acumula en el núcleo y se une a los miembros de la familia TCF/LEF para activar la transcripción de genes diana[38], entre los que se encuentran, en células enteroendocrinas L y K, los genes de GLP-1 y GIP.

Estos resultados también pueden darse *in vivo,* ya que estos investigadores han encontrado que los niveles de β-catenina incrementan rápidamente de 2 a 3 veces en distintos órganos (hígado, músculo y tejido adiposo) tras la realimentación de ratas en ayunas y también en hígado de ratas insulinopénicas e hiperglucémicas con diabetes inducida por estreptozotocina[38]. Esto indica que los cambios en β-catenina ocurren en tejidos implicados en la regulación del metabolismo de glucosa bajo condiciones fisiológicas relevantes y que estos efectos también son debidos a cambios en la glucosa *in vivo*, lo que permite hipotetizar sobre la presencia de esta regulación en células enteroendocrinas L y K, productoras de las hormonas incretinas.

Conclusión

La ruta de señalización Wnt es la responsable de la regulación de la expresión génica de distintas proteínas implicadas en innumerables procesos metabólicos. Se sabe que la síntesis de proglucagón y por lo tanto de GLP-1 y también de GIP está controlada por el sistema represor TCF/LEF, sobre el que actúa β-catenina, en las células enteroendocrinas K y L. La evidencia de que la glucosa puede ejercer efectos directos sobre la ruta de señalización Wnt/β-catenina establece así una unión entre los nutrientes y las redes de señalización, que son capaces de coordinar y regular distintas respuestas metabólicas. De este modo, la comprensión del proceso puede mejorar el conocimiento sobre el metabolismo de la insulina y la homeostasis de la glucosa. Además, es bastante probable que otros nutrientes estén implicados en la modulación de la expresión génica de las hormonas incretinas, por lo que se hace necesario un estudio dedicado a ello.

Perspectivas

Este trabajo intenta establecer las bases de una posible futura línea de investigación que confirme lo aquí teorizado sobre las células enteroendocrinas K y L del intestino en humanos y la producción de las hormonas incretinas GIP y GLP-1. Estas observaciones, junto con otras evidencias disponibles, identifican la señalización Wnt/β-catenina como un área terapéutica, principalmente para la obesidad, la diabetes y otras enfermedades metabólicas asociadas. De hecho, hoy en día existen tratamientos para la diabetes en los que se utilizan estas hormonas como fármacos. El mejor entendimiento de los procesos de producción de incretinas, y su modulación por los nutrientes y otros componentes de la dieta puede ayudar a mejorar el tratamiento o a encontrar alguno alternativo.

Referencias

1. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2 (7349): 20-1.
2. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1965; 25 (10): 1317-24.

3. Van der Burg MP, Guicherit OR, Frölich M, Gooszen HG. Insulinotropic effects of cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 during perifusion of short-term cultured canine isolated islets. *Regulatory Peptides* 1995; 60 (1): 61-7.
4. Kelly KR, Brooks LM, Solomon TP, Kashyap SR, O'Leary VB, Kirwan JP. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucose-stimulated insulin response to exercise training and diet in obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2009; 296 (6): E1269-74.
5. Rehfeld JF. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2011; 201 (4): 405-11.
6. Cui C, Ohnuma H, Daimon M, Susa S, Yamaguchi H, Kameda W, Jimbu Y, Oizumi T, Kato T. Ghrelin infused into the portal vein inhibits glucose-stimulated insulin secretion in Wistar rats. *Peptides* 2008; 29 (7): 1241-6.
7. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Potential incretins. *Mayo Clinic Proceedings* 1988; 63 (8): 794-800.
8. Arechavaleta R. El efecto fisiológico de las incretinas. *Advanced Studies in Medicine* 2006; 6 (7A): S581-S585.
9. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 297 (1-2): 127-36.
10. Asmar M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: new advances. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010; 17 (1): 57-62.
11. Szalowska E, Meijer K, Kloosterhuis N, Razaee F, Priebe M, Vonk RJ. Sub-chronic administration of stable GIP analog in mice decreases serum LPL activity and body weight. *Peptides* 2011; 32 (5): 938-45.
12. Irwin N, Francis JM, Flatt PR. Alterations of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) during cold acclimation. *Regulatory Peptides* 2011; 167 (1): 91-6.
13. Parker HE, Reimann F y Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2010; 12: e1.
14. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews* 2007; 87: 1409-1439.
15. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regulatory Peptides* 2003; 114 (2-3): 189-96.
16. Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M y Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009; 296: E473-E479.
17. Reimer RA. Meat hydrolysate and essential amino acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion, in the human NCI-H716 enteroendocrine cell line, is regulated by extracellular signal-regulated kinase1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *Journal of Endocrinology* 2006; 191: 159-170.
18. Shimotoyodome A, Fukuoka D, Suzuki J, Fujii Y, Mizuno T, Meguro S, Tokimitsu I y Hase T. Coingestion of Acylglycerols Differentially Affects Glucose-Induced Insulin Secretion via Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in C57BL/6J Mice. *Endocrinology* 2009; 150 (5): 2118-26.
19. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schäfer T, Wank V, Arnold R y Göke B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97 (1): 92-103.
20. Yoder SM, Yang Q, Kindel TL, Tso P. Stimulation of incretin secretion by dietary lipid: is it dose dependent? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009; 297 (2): G299-305.
21. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S, Bellon M, Bartholomeusz FD, Wishart JM, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86 (5): 1364-8.
22. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nature Medicine* 2005; 11 (1): 90-4.
23. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF, Ahrén B. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2008; 295 (4): E779-84.
24. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3575-3581.
25. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 220-224.
26. Wellendorph P, Johansen LD, Bräuner-Osborne H. The emerging role of promiscuous 7TM receptors as chemosensors for food intake. *Vitamins and Hormones* 2010; 84: 151-84.
27. Harada N. Structure and function of incretin receptor. *Nippon Rinsho* 2001; 69 (5): 813-20.
28. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sciences* 2000; 66 (2): 91-103.
29. Dhanvantari S, Izzo A, Jansen E, Brubaker PL. Coregulation of glucagon-like peptide-1 synthesis with proglucagon and prohormone convertase 1 gene expression in enteroendocrine GLUTag cells. *Endocrinology* 2001; 142 (1): 37-42.
30. Meier JJ y Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18 (4): 587-606.
31. Daoudi M, Hennuyer N, Borland MG, Touche V, Duhem C, Gross B, Caiazzo R, Kerr-Conte J, Pattou F, Peters JM, Staels B, Lestavel S. PPARβ/δ Activation Induces Enteroendocrine L Cell GLP-1 Production. *Gastroenterology* 2011. [Epub ahead of print]
32. Jin T y Liu L. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008; 22 (11): 2383-92.
33. Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51 (10): 1771-80.
34. García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, Moya CM, García-Jiménez C. WNT/beta-catenin increases the production of incretins by entero-endocrine cells. *Diabetologia* 2009; 52 (9): 1913-24.
35. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280 (2): 1457-64.
36. Gustafson B y Smith U. WNT signalling is both an inducer and effector of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2008; 51: 768-1770.
37. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental Cell* 2009; 17 (1): 9-26.
38. Anagnostou SH, Shepherd PR. Glucose induces an autocrine activation of the Wnt/beta-catenin pathway in macrophage cell lines. *Biochemical Journal* 2008; 416 (2): 211-8.
39. www.rgd.mcw.edu/wg/pathway/hexosamine_biosynthetic_pathway
40. Takemaru KI, Moon RT. The transcriptional coactivator CBP interacts with beta-catenin to activate gene expression. *The Journal of Cell Biology* 2000; 149 (2): 249-54.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):54-64
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Ácidos grasos *trans*: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos

M. N. Ballesteros-Vásquez, L. S. Valenzuela-Calvillo, E. Artalejo-Ochoa y A. E. Robles-Sardin

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. Hermosillo. Sonora. México.

Resumen

Los ácidos grasos *trans* (AGT) tienen la característica de ser estables al enranciamiento oxidativo lo que les permite tener un tiempo prolongado de conservación, además, tienen un punto de fusión intermedio entre las grasas saturadas y las insaturadas, por esta razón han sido ampliamente utilizadas por la industria de alimentos. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una gran cantidad de evidencia epidemiológica y clínica que ha señalado que las grasas trans son un factor de riesgo significativo de sufrir un evento cardiovascular y parecen estar involucradas en los proceso de inflamación, diabetes y cáncer. El aumento del 2% de la energía diaria con AGT se relaciona con un aumento del 23% de riesgo cardiovascular. Por ello, organizaciones internacionales como la OMS y la OPS recomiendan virtualmente eliminarlas o que su consumo sea tan bajo como sea posible, menos del 1%. Considerando tanto las recomendaciones como el riesgo que implica su consumo, algunos países de Europa como de América han legislado para lograr la disminución paulatina de estas grasas. Dinamarca es un país ejemplar que ha demostrado que se puede reducir la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) disminuyendo las fuentes de grasas trans de la dieta. A pesar de la evidencia de su impacto en la salud, muchos países aún no toman acciones y permanecen cantidades significativas de AGT en los alimentos y por ende en las dietas de su población.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:54-64)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5420

Palabras clave: *Ácidos grasos* trans. *Enfermedades cardiovasculares. Grasa. Diabetes.*

TRANS FATTY ACIDS: CONSUMPTION EFFECT ON HUMAN HEALTH AND REGULATION CHALLENGES

Abstract

***Trans* fatty acids (TFA) are stable to oxidative rancidity which allows them to have a long shelf-life: also they have an intermediate melting point between saturated and unsaturated fats. For these reasons they have been widely used by the food industry. However, in recent years a large number of epidemiological and clinical evidence has indicated that trans fats are a significant risk factor to suffer a cardiovascular event and appear to be involved in the process of inflammation, diabetes and cancer. The increase of 2% of the daily energy by TFA is associated with a 23% increase cardiovascular risk. Therefore, international organizations like WHO and PAHO recommend virtually eliminate them or make their consumption as low as possible, less than 1%. Considering this recommendation and the risk involved in its consumption, some countries in Europe and America have legislated to achieve a gradual reduction of these fats. Denmark is a country that has shown a reduced prevalence of cardiovascular disease by reducing sources of trans fats in the diet. Despite the evidence of their impact on health in many countries still do not take any action and significant amounts of TFA remain in their foods and therefore in the diet of its population.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:54-64)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5420

Key words: Trans *fatty acids. Cardiovascular disease. Fat. Diabetes.*

Correspondencia: Martha Nydia Ballesteros-Vásquez.
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo.
Carretera a la Victoria, km. 0,6.
83000 Hermosillo. Sonora. México.
E-mail: nydia@ciad.mx

Recibido: 19-VII-2011.
1.ª Revisión: 22-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud.
OPS: Organización Panamericana de la Salud.
AGT: Ácidos grasos *trans.*
ECV: Enfermedades cardiovasculares.
CLA: Ácido linoleico conjugado.
LDL: Lipoproteína de baja densidad.
HDL: Lipoproteína de alta densidad.
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.
IM: Infarto al miocardio.
PCP: Paro cardiaco primario.
CT: Colesterol total.
HDL-C: Colesterol en lipoproteínas de alta densidad.
LDL-C: Colesterol en lipoproteínas de baja densidad.
LCAT: Lecitin colesterol acil transferasa.
CE: Colesterol esterificado.
OR: Razón de momios
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.
PCR: Proteína C reactiva
TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa.
sTNF-R1: Receptor del Factor de necrosis tumoral alfa soluble R1.
sTNF-R2: Receptor del Factor de necrosis tumoral alfa soluble R2.
IL-6: Interleucina 6.
TGF-β: Factor de crecimiento transformador.
MUFAS: Ácidos grasos monoinsaturados.
AGS: Ácidos grasos saturados.
mRNA: Acido ribonucleico mensajero.
TRANSFACT: Estudio de Colaboración de los Ácidos Grasas *Trans.*
WHO/FAO: Organización Mundial de la Salud/ Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.
MERCOSUR: Mercado Común del Sur.

Introducción

Estudios de salud de corte epidemiológico realizados hace 40 años proporcionaron evidencia de que los niveles elevados de colesterol sérico estaban asociados con enfermedades cardiovasculares. Se señalaba, que el origen del problema eran los consumos elevados de colesterol y de grasa saturada. Ante esta situación, la industria de alimentos respondió con un aumento en la producción de aceites vegetales parcial o totalmente hidrogenados, para paliar el problema.

El proceso de hidrogenación permitió, por un lado, que los aceites tuvieran mayor estabilidad y fueran menos susceptibles al enranciamiento oxidativo y por otro, obtener grasas con una textura sólida o semisólida similar a las grasas de origen animal. De esta manera se pudo sostener el gusto del consumidor al sustituir las mantequillas por productos como las margarinas y se generalizó su uso incluyéndolas en un sin número de alimentos preparados. Sin embargo, a partir de los años noventa empezó a surgir evidencia epidemiológica y clínica de que los AGT de la dieta aumentaban el riesgo de cardiopatía coronaria, podían empeorar la resistencia a insulina en individuos susceptibles y con ello incrementar el riesgo de padecer diabetes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)[1], la Organización Panamericana de la Salud (OPS)[2], el Consejo de Nutrición Danés[3] y la Asociación Americana del Corazón[4] recomiendan que menos del 1% del total de las calorías que se consuman provengan de AGT. En un nuevo informe la OMS recomienda eliminar el consumo de grasas *trans* industriales o limitarlo tanto como sea posible[5]. A la fecha, algunos países como Dinamarca, Noruega, Canadá, Estados Unidos y del Mercado Común del Sur (MERCOSUR) en América han legislado para disminuir o eliminar el contenido de grasas *trans* en sus alimentos[3, 6-10]. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones y de las evidencias de sus efectos en la salud muchos países aún no han hecho nada al respecto en cuanto a regulación, permaneciendo cantidades significativas de AGT en los alimentos y por ende en las dietas de sus poblaciones. Esta revisión examina el uso de los AGT, las implicaciones que trae su consumo a la salud, su regulación y alternativas para disminuir su contenido en los alimentos, como una actualización en el tema para los profesionales de la nutrición y de la salud, así como para los tomadores de decisiones.

Características y tipos de AGT

Los ácidos grasos saturados tales como el ácido láurico, mirístico, palmítico y esteárico, consisten de cadenas lineales de carbono e hidrogeno (-CH_2-) unidos en enlaces sencillos. Son sólidos a temperatura ambiente debido a que tienen un empacado muy compacto lo que hace que tengan un punto de fusión muy elevado. Las grasas insaturadas tienen dobles enlaces carbón-carbón (-CH = CH-) y dependiendo de la orientación en el espacio de estos dobles enlaces pueden existir dos configuraciones: *cis y trans*.

Las grasas insaturadas de manera natural se encuentran en una forma menos empaquetada debido a que ellas generalmente están en configuración *cis.* Estas grasas tienden a ser líquidos a temperatura ambiente y son susceptibles al enranciamiento. Por su parte, los dobles enlaces *trans* producen una configuración más rígida que requiere mucho menos espacio que el doble enlace *cis* resultando en un punto de fusión alrededor de la temperatura ambiente (punto intermedio entre las grasas saturadas y las insaturadas en configuración *cis).* Este punto de fusión es altamente deseable en la manufactura de alimentos debido a que provee características organolépticas favorables tales como textura y sabor.

Existen dos fuentes generadoras principales de grasas *trans:* natural e industrial. En la primera, las grasas

trans son formadas en el rumen de animales poligástricos tales como vacas, ovejas y cabras mediante un proceso de biohidrogenación parcial de los ácidos grasos insaturados. La hidrogenación ocurre por acción de bacterias isomerasas gástricas presentes en el rumen *(Butyrivibrio fibrisolvens y Propionibacterium acnes)* las cuales cambian los dobles enlaces *cis* de las grasas insaturadas a la posición *trans*[11-14]. El ácido oleico, linoleico y linolénico contenidos en los granos, hojas, tallos, raíces y piensos se isomerizan transformándose en derivados di y monoinsaturados con isomería *trans*. Los AGT resultantes son absorbidos por el sistema gastrointestinal e incorporados a los músculos y a la leche producida por estos animales, por ello, podemos encontrarlos en pequeñas cantidades en la carne, leche y derivados y consecuentemente es imposible eliminarlos completamente de una dieta balanceada[15].

Los principales AGT que contiene la leche, la mantequilla y la carne del ganado vacuno son el ácido vaccénico (18:1, 11t) un isómero del ácido linoleico y el ácido linoleico conjugado (CLA) (18:2, 9c 11t)[16,17]. Se estima que de la dieta, aproximadamente el 5% del consumo total de AGT proviene de las grasas de los rumiantes[18].

La segunda fuente generadora de ácidos grasos *trans* es el proceso industrial de hidrogenación de aceites vegetales. Durante este proceso que se realiza bajo condiciones de presión y temperatura, se adiciona gas hidrógeno al aceite en presencia de un metal catalizador (níquel). En estas condiciones los dobles enlaces experimentan varias modificaciones estructurales: El doble enlace puede ser hidrogenado y transformado en un enlace simple (saturado), la localización del doble enlace puede ser modificada (formación de isómeros posicionales) y; el doble enlace puede cambiar de configuración espacial, dando origen a isómeros *trans* (formación de isómeros geométricos). Cuando la hidrogenación es completa, el resultado es un producto con 100% ácidos grasos saturados. Sin embargo, si la hidrogenación se realiza bajo condiciones controladas (hidrogenación parcial) se produce una mezcla de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados *cis* y *trans*. Los isómeros *trans* que se forman en mayor proporción en la hidrogenación parcial de aceites son del ácido linoleico (18:2)[19,20].

Adicionalmente, también se producen cantidades traza de AGT durante el proceso usado para desodorizar o refinar los aceites vegetales. La desodorización es esencialmente un proceso de destilación con vapor que remueve los compuestos volátiles de las grasas que contribuyen a olores y sabores no deseados.

Consumo de AGT y sus implicaciones en la salud

Han pasado muchos años desde que la industria de alimentos empezó a utilizar el proceso de hidrogenación para elaborar alimentos alternativos a las grasas saturadas, sin embargo, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el mundo no ha disminuido. Numerosas investigaciones han mostrado que los AGT tienen un efecto adverso en la salud, incluso mayor al daño producido por las grasas saturadas. Este efecto se ha visto reflejado principalmente en alteraciones del perfil lipídico y del sistema cardiovascular. Además, se ha reportado una relación con la diabetes mellitus, ciertos tipos del cáncer y la obesidad.

Enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo

Los estudios epidemiológicos realizados desde los años 70's a la fecha, han mostrado una fuerte asociación entre el tipo de grasa consumida con un aumento en el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular.

En un meta-análisis de estudios prospectivos, Mozaffarian y cols.[21] encontraron que un aumento del 2% en la ingesta total de energía diaria proveniente de AGT se asocia con un 23% de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio de salud de las enfermeras realizado en Estados Unidos (Nurse's Health Study), siguió a una cohorte de más de 121,000 mujeres durante 20 años a partir de 1976. Los resultados de esta investigación determinaron que existe una relación entre un consumo elevado de ácidos grasos *trans* con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares[22]. Datos similares fueron obtenidos por Oomen y cols.[23] en un estudio de cohorte a 10 años realizado en 667 adultos, encontrando que un elevado consumo de AGT contribuye al riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria.

Perfil lipídico. Diversos estudios clínicos demuestran que los AGT tienen un efecto adverso sobre el perfil lipídico, similar a las grasas saturadas. Elevan las concentraciones séricas de los triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de la lipoproteína a [Lp(a)]. Además, disminuyen la concentración sérica de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Éstas, se encargan de disminuir los efectos desfavorables del consumo de grandes cantidades de grasas al transportarlas del tejido periférico hacia el hígado para su posterior oxidación, por lo que su disminución contribuye al desarrollo del proceso aterogénico[24-26].

Ascherio y cols.[27] observaron que el reemplazo de ácido oleico por ácidos AGT aumentó el colesterol de LDL (LDL-C) en 14mg/dl y disminuyó el colesterol de HDL (HDL-C) en 7mg/dl y por lo tanto se dio un aumento en la relación LDL-C/HDL-C que fue significativa en comparación con el consumo de grasas saturadas.

En el estudio de las enfermeras, Hu y cols.[28] estimaron que el reemplazo del 5% de la energía proveniente de grasa saturada por insaturada podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en 42% y el reemplazo del 2% de la energía de AGT por grasas insaturadas no hidrogenadas podría reducir el riesgo en 53%.

Es decir, en la base de gramo a gramo, la grasa *trans* confirió un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular que la grasa saturada.

Aro y cols.[29] revelaron que la ingestión de elevadas cantidades de AGT (8,7% de la energía) tiene un efecto adverso mayor sobre las lipoproteínas, comparado con cantidades iguales de ácido esteárico y de grasa láctea. A su vez, incrementaron la relación de LDL/HDL y aumentaron la Lp(a) considerada como un fuerte factor de riesgo de enfermedad cardiaca isquémica.

Mensink y cols.[30] llevaron a cabo un meta-análisis en el que incluyeron 60 ensayos y 1.672 voluntarios para investigar el efecto del consumo de carbohidratos, así como de diferentes grasas dietéticas sobre los lípidos sanguíneos. El análisis de la información señaló que cuando el 1% de la energía proveniente de carbohidratos se sustituye por grasas *trans* se observa un aumento significativo en LDL-C (1,54 mg/dl) y en la relación colesterol total (CT)/HDL-C (0,22, $P < 0,05$). Dicho aumento, se contrastó con el obtenido cuando ese 1% de la energía de carbohidratos era sustituida con grasa saturada, observándose también una elevación de LDL-C pero en menor cantidad (1,24 mg/dl) y no se obtuvieron cambios en la relación CT/HDL-C. El mismo reemplazo pero con ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en configuración *cis*, mostró que ambas grasas disminuyen tanto el LDL-C como la relación CT/HDL-C.

De igual manera, en un estudio realizado en los países nórdicos en un grupo de 21 hombres sanos, se observó que tras una dieta rica en AGT se produjo un aumento en la vasodilatación mediada por el flujo sanguíneo, así como también en los triglicéridos, además de una disminución del HDL-C[31].

Otro aspecto evaluado con relación a la ingestión de AGT es que a mayor consumo disminuye el tamaño de las partículas de LDL, resultando en partículas densas y pequeñas, las cuales están directamente relacionadas con el proceso de formación de ateroesclerosis[25].

Inflamación sistémica y ateroesclerosis. Las grasas *trans* han mostrado que también pueden afectar los marcadores de inflamación incluyendo la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). A su vez, los factores inflamatorios pueden jugar un papel importante en el desarrollo de diabetes, ateroesclerosis, ruptura de placa y muerte súbita cardiaca[21]. En mujeres en edad postmenopáusica se encontró una relación positiva entre las concentraciones plasmáticas de diversos marcadores de inflamación (PCR, IL-6, TNFR-2, selectina E y moléculas de adhesión) y un alto consumo de AGT[24]. Se concluyó que la alta ingestión de grasas *trans*, e incluso el consumo de bajas cantidades a largo plazo, puede afectar de manera adversa la función endotelial además del efecto reportado sobre el perfil lipídico.

Empleando dietas controladas Baer y cols.[32] evaluaron el impacto de los AGT en la alteración de las concentraciones de marcadores de inflamación en humanos. Ellos observaron una asociación entre el consumo de AGT con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, debido a los efectos que tienen sobre las citocinas proinflamatorias, las proteínas de fase aguda y las moléculas de adhesión.

En Alemania, Kuhnt y cols.[33] reportaron un aumento en diversos marcadores de estrés oxidativo en adultos sanos, tras la suplementación durante 6 semanas de los isómeros *trans* 18:1, 11t y 18:1, 12t. Por su parte, Mozaffarian y cols. observaron una fuerte asociación entre la ingestión de AGT *(trans* 18:1 y *trans* 18:2) y el aumento de los marcadores de inflamación sistémica (PCR, IL-6, sTNF-R1 y sTNR-R2), no así el isómero *trans* 16:1. Estos resultados fueron similares tanto en pacientes ambulatorios con falla cardiaca crónica, como en mujeres con un elevado índice de masa corporal (IMC)[34,35].

La ateroesclerosis es una enfermedad que se caracteriza por un endurecimiento de las arterias, provocado en parte por el depósito de lípidos y calcio en la pared arterial. Así, la calcificación de las células arteriales es un indicador común de ateroesclerosis. Los AGT, principalmente los isómeros *trans* 18:1 y *trans* 18:2, aún en bajas concentraciones, aumentan la incorporación de calcio en las células del endotelio vascular cuando existe una ingestión inadecuada de magnesio. Éste, desempeña un papel crucial en la prevención del flujo de calcio hacia las células. Cuando el magnesio se encuentra en cantidades inadecuadas, aunado a un alto consumo de AGT, se modifican las membranas de las células endoteliales permitiendo el aumento del flujo de calcio[36].

Merchant y cols.[37] determinaron que una ingestión mayor a 1 g/d de grasa *trans* se relaciona con el adelgazamiento de 0,33 mm en la íntima de la arteria carótida. Este efecto es similar al observado con un consumo mayor a 10 g/d de grasa saturada. Debido al adelgazamiento, la filtración de lípidos a través de la íntima arterial se facilita, propiciando el proceso de ateroesclerosis.

AGT y deposición de grasa en tejido adiposo. La ingestión de grasa se ha asociado con el desarrollo de obesidad abdominal y por ello con enfermedades cardiovasculares y diabetes. Actualmente existe un interés substancial en la relación entre los AGT y la deposición de la grasa. Un estudio hecho durante seis años en monos africanos[38] señaló que una dieta alta en AGT (16,7 g/100 g de dieta) provocó un aumento de peso corporal cuatro veces mayor que una dieta similar con grasas *cis* ($p < 0,05$). También observaron una tendencia a estimular la deposición de grasa visceral independientemente de la ganancia de peso. Por su parte, los estudios en roedores han señalado que una ingestión elevada de AGT puede llevar a un aumento en la deposición de grasa en el hígado provocando un hígado de tamaño más grande con lesiones parecidas a la esteatohepatitis no alcohólica[39-41].

En humanos los estudios de seguimiento han encontrado una asociación positiva entre el consumo de AGT y un modesto incremento en la circunferencia de cin-

tura[42], incluso después de ajustar por IMC. También los AGT se han asociado con cambios de peso corporal durante 8 años[43]. Anderson y cols.[44] evaluaron el efecto de los AGT en la composición corporal de la madre y su infante a los tres meses posparto y encontraron que las madres que consumieron 4,5 g/día de AGT fueron 5.8 veces más propensas (OR = 5,81) de tener un porcentaje de grasa corporal mayor de 30 (medido en BOD POD) y sus infantes fueron 2 veces más propensos (OR = 2,13) de tener un porcentaje de grasa corporal mayor de 24 (medido en PEA POD).

Recientemente, Bendsen y cols.[45] llevaron a cabo un estudio doble ciego en 52 mujeres postmenopáusicas para examinar el efecto de una ingesta elevada de AGT [15,7 g/día (7% del total de la energía)] en la deposición de grasa corporal total, grasa abdominal y hepática observando una tendencia a aumentar la grasa corporal total en 0,45 kg (p = 0,16) y la circunferencia de cintura de 1,1 cm (p = 0,08). Sin embargo, esta tendencia no se reflejó en cambios en la deposición de la grasa abdominal ni en el hígado.

La información hasta ahora obtenida en términos de la posible asociación de los AGT con la deposición de grasa visceral es muy importante a la luz de la epidemia de obesidad en el mundo como un factor involucrado en este proceso, pero no es concluyente por lo que se requieren más estudios en el tema que den una evidencia clara.

Infarto al miocardio. En un estudio de casos-controles realizado en Australia se observó que había una mayor concentración de los isómeros *trans* del ácido oleico (18:1, 9t; 18:1, 10t; 18:1, 11t) en el tejido adiposo de sujetos que sufrieron un infarto al miocardio (IM), comparado con el de sujetos que no habían tenido un infarto. Sin embargo, luego de que en 1996 en ese país hubo una disminución del contenido de AGT en las principales marcas comerciales de margarinas, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. Los niveles de AGT en tejido adiposo disminuyeron 23% en ambos grupos aún cuando la ingesta de margarinas no cambió[46]. Estos estudios respaldan las recomendaciones nutricionales de evitar el consumo de grasas *trans*.

Hallazgos similares se obtuvieron en un estudio de casos y controles con 1061 hombres y mujeres de Costa Rica, donde los valores de AGT en el tejido adiposo fueron asociados con un aumento del riesgo de IM. La asociación fue atribuida a los isómeros *trans* del ácido linoleico (*trans* 18:2) que fue el que se encontró en el tejido adiposo de manera más abundante. Dicha asociación se mantuvo después de ajustar por diferentes variables confusoras como edad, sexo, ingreso económico, actividad física, consumo de grasa saturada y energía entre otros[47]. En ese mismo país, la asociación que se había observado entre los años de 1994 y 1999 entre los isómeros *trans* 18:2 y el riesgo de IM ya no se sostuvo después de que en el año 2000 hubo una reducción del contenido de AGT en productos industrializados. Esta acción provocó que la ingestión de este isómero disminuyera en la población[48]. Otro estudio como el de Xu y cols.[49], no encontraron una asociación entre los AGT consumidos y la incidencia de enfermedad coronaria en 2.938 indios americanos en Arizona, E.U.

La exposición a los AGT también ha sido evaluada a través de su análisis en la membrana de los eritrocitos. Lemaitre y cols.[50] llevaron a cabo un estudio poblacional de casos y controles para evaluar la asociación entre los AGT presentes en la membrana de los eritrocitos y el riesgo de paro cardiaco primario (PCP). Los investigadores observaron una fuerte asociación entre el contenido de los isómeros *trans* del ácido linoleico (*trans* 18:2) en eritrocitos, con riesgo de PCP. Determinaron que un incremento de éstos en el contenido de la membrana de 0,16 a 0,24% del total de ácidos grasos aumentaba el riesgo en casi tres veces de sufrir un PCP (OR = 2,66; 95% IC, 1,58-4,45).

Sun y cols.[51] en el estudio de las enfermeras en Estados Unidos determinaron que los AGT encontrados en los eritrocitos estaban asociados con los AGT de la dieta (r = 0,44, p = 0,01) y también con la disminución de las concentraciones de HDL y el aumento de las LDL en plasma. Después de ajustar por varias variables como edad, tabaquismo, y otros factores de riesgo cardiovascular determinaron que un elevado contenido de AGT en eritrocitos estaba asociado con un alto riesgo cardiovascular.

En Canadá un estudio que evaluó la exposición a AGT en la población a través de su medición en la membrana de eritrocitos, Se observó una correlación entre éstos y el perfil de lípidos plasmáticos. Los resultados señalan que los AGT elevan el riesgo cardiovascular en esta población a través del efecto fisiológico que producen en los lípidos del plasma[52].

Posibles mecanismos implicados en el efecto de los AGT en la salud cardiovascular. Dos posibles mecanismos bioquímicos pudieran explicar la disminución de las HDL. El primero es la inhibición competitiva de la enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT)[53]. En condiciones fisiológicas esta enzima utiliza el ácido graso insaturado de la posición sn-2 de la fosfatidilcolina para la esterificación del colesterol libre que se encuentra en la superficie celular. Los estudios en cultivos celulares han demostrado que los AGT ocupan la posición sn-2 de la fosfatidil colina, lo que lleva a la acumulación celular de colesterol, en especial en la membrana plasmática (perdiendo fluidez), por lo que el acoplamiento espacial entre receptores y ligandos podría ser difícil o incluso no producirse. También se han observado cambios en la depuración plasmática de la HDL, en especial una disminución de la HDL_2. Asimismo, la inhibición de LCAT lleva a la utilización del acil sn-1 del fosfolípido el cual está ocupado por un ácido graso saturado, llevando a la formación de colesterol esterificado (CE) con un ácido graso saturado, lo que podría causar el desarrollo del proceso aterogénico.

El otro mecanismo implica un aumento en la actividad de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) debido a la presencia de CE con un ácido

graso *trans*[54-57]. El aumento en la actividad enzimática hace que se incremente el intercambio de CE de las HDL_3 hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones y LDL y que se dé una transferencia de triglicéridos en sentido contrario. Esto, resulta en un enriquecimiento de las HDL_3 con triglicéridos lo que las convierte en un buen sustrato de la lipasa hepática y hace que se vuelva menos afín al receptor Scavenger B-1 a nivel hepático. También se produce un enriquecimiento de las LDL con CE con ácido graso *trans* volviéndose más aterogénicas.

Matthan y cols.[26] observaron que en mujeres postmenopáusicas la tasa catabólica de las apo-A-I (proteínas precursoras de las HDL) aumenta, lo que lleva a que las HDL permanezcan poco tiempo en la circulación al ser degradadas rápidamente, disminuyendo así el factor protector. De manera interesante observaron una mayor proporción de AGT en sus diferentes fracciones, sugiriendo que el aumento en el catabolismo de las HDL puede deberse a alteraciones en las propiedades de los fosfolípidos de membrana, propiciando una falla en el reconocimiento a nivel de receptores, por lo que son catabolizadas antes de concluir su vida media.

Un estudio reciente[58] señala que en ratones transgénicos susceptibles ateroesclerosis, los AGT afectan el factor de crecimiento transformador (TGF-β), una proteína implicada en algunos procesos fisiológicos contra la ateroesclerosis. Basados en sus hallazgos los investigadores proponen un modelo para explicar la asociación: Los AGT pueden provocar ateroesclerosis porque suprimen la capacidad de respuesta del TGF-β en las células vasculares, vía la incorporación de AGT derivados de la dieta en los fosfolípidos de la membrana plasmática. Esto provoca por un lado, un aumento en la afinidad de la membrana plasmática por el colesterol y por otro, un incremento en la formación o estabilización de las concavidades de los lípidos de la membrana. Esto facilita la acumulación de los receptores T R-I y T R-II (lo que se evidencia por la baja relación T R-II/T R-I en el endotelio aórtico observado en los ratones alimentados con dieta elevada en AGT), que resulta en una rápida degradación de ambos y por lo tanto atenuando la señalización y respuestas relacionadas. Los autores resaltan que el efecto encontrado podría tener implicaciones en otras enfermedades por ejemplo cáncer ya que TGF-β es un supresor de tumores.

Cáncer

Los AGT están relacionados con algunos tipos de cáncer, principalmente de mama y próstata. En mujeres europeas postmenopáusicas, diagnosticadas con cáncer de mama se encontró una asociación entre las reservas de AGT en tejido adiposo con la ocurrencia de cáncer de mama[59]. De igual manera, en investigaciones realizadas en Estados Unidos, se reportó que una elevación en las concentraciones séricas de AGT C18:1 y C18:2, estaba asociada a un aumento en el riesgo de padecer cáncer de próstata, no agresivo[60,61].

En el 2007, Ip y cols.[62], llevaron a cabo un estudio para probar la eficacia de 2 isómeros del CLA en un modelo de ratones transgénicos clínicamente susceptibles a cáncer de mama. La ingestión del isómero C18:2, 10t 12c estimuló la hiperplasia del epitelio mamario y aceleró el desarrollo del tumor maligno. Además aumentó la metástasis hacia pulmones, por lo que se sugiere evitar los suplementos de CLA que contengan dicho isómero.

A pesar de los efectos negativos de los AGT en relación a la aparición de cáncer, se requieren más estudios en el tema ya que los resultados son inconsistentes.

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Tras su absorción, los AGT pueden incorporarse a los lípidos de la membrana celular, afectando sus propiedades físicas y el acoplamiento de enzimas a ella. Lo anterior puede influir en la sensibilidad periférica a la insulina, por una posible alteración en la interacción con su receptor en la membrana[63].

En personas con insulino-resistencia o diabetes, los AGT pueden alterar más la sensibilidad a la insulina que la grasa saturada. Christiansen y cols.[64] en Dinamarca, realizaron un estudio en personas con obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente. Los participantes fueron sometidos a 3 dietas (50% carbohidratos, 20% proteínas, 30% grasa) la aportación de ácidos grasos en cada dieta fue: 1) 20% de ácidos grasos saturados (AGS); 2) 20% de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAS); 3) 20% de AGT. Al final del estudio los sujetos que consumieron la dieta alta en AGT, presentaron un aumento en la respuesta postprandial de insulina sérica y péptido-C en comparación con los que ingirieron la dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados.

El estudio anterior difiere de lo observado por Lichtenstein y cols.[15], quienes llevaron a cabo un trabajo donde participaron personas con obesidad e hipercolesterolemia. Éstas se asignaron a 6 dietas con diferente cantidad de AGT, sin encontrar algún efecto de los AGT sobre la resistencia a la insulina. A su vez, estos resultados son similares a los obtenidos por Lovejoy y cols.[65] en adultos sanos quienes consumieron una dieta elevada en AGT durante cuatro semanas y no presentaron una disminución de la sensibilidad a la insulina al finalizar el período de consumo.

La discrepancia en los resultados encontrados en los estudios, pudiera deberse a las diferencias en el diseño de los mismos, ya que en algunos no se realizó una medición directa de la sensibilidad a la insulina. Además, las dietas probadas contenían diferentes porcentajes de grasa, lo cual pudo incidir en los resultados obtenidos.

De acuerdo a Risérus[66], no sólo ingerir grandes cantidades de AGT puede inducir efectos adversos, sino que también el consumo de bajas proporciones durante lar-

gos periodos puede promover la resistencia a la insulina y tener efectos clínicos relevantes en el riesgo de padecer diabetes mellitus. Los mecanismos por los que esto sucede no se conocen bien. Sin embargo, se supone que pueden estar involucrados un aumento del estrés oxidativo e inflamación, así como una disfunción endotelial. Dicho efecto adverso de los AGT puede deberse además a una regulación a la baja de los factores de transcripción requeridos para una sensibilidad óptima a la insulina.

Un estudio realizado en la India mostró que en ratas alimentadas con AGT, disminuía la fluidez de la membrana de los adipocitos. Además, tras la ingestión de los AGT se observó un aumento en la expresión del mRNA de la resistina, una proteína asociada a resistencia a la insulina[63].

AGT de origen natural *vs* origen industrial, una controversia

A la fecha, se han realizado diversas investigaciones tanto epidemiológicas, como estudios clínicos para determinar si el efecto nocivo de los AGT de origen industrial, también puede producirse al consumir grandes cantidades de AGT de origen animal Tholstrup y cols.[67] observaron que en sujetos suplementados con AGT de fuente natural hubo una disminución del HDL-C. Sin embargo, no observaron diferencias en los marcadores de inflamación endotelial y estrés oxidativo comparados con el grupo control (dieta baja en ac. vaccénico).

En un estudio realizado en hombres adultos suplementados con AGT naturales (ácido vaccénico 18: 1,11t) se observó que un consumo moderado (4,2 g/ 2.500 kcal) de éstos, no tiene un efecto significativo sobre la salud cardiovascular. Sin embargo, una dieta con elevado contenido de AGT naturales (10,2 g/2.500 kcal) se asoció con cambios deletéreos en la homeostasis del colesterol. Dicho efecto fue similar al observado con los AGT de origen industrial[17].

Por su parte, Chardigny y cols.[68] en el Estudio de Colaboración de los Ácidos Grasas *Trans* (TRANSFACT, por sus siglas en inglés) realizado en hombres y mujeres adultos, observaron que los AGT industriales (5% de la energía total) produjeron una disminución significativa de HDL-C en las mujeres, pero no en los hombres. Además, los AGT de fuente natural (5% de la energía total) provocaron un aumento significativo en LDL-C ($p = 0,001$) en las mujeres, respecto a los AGT industriales. El incremento de LDL-C resultó también en un aumento de las partículas grandes de LDL.

Uno de los inconvenientes más comunes para estudiar el efecto de los AGT naturales en humanos es debido a que éstos se encuentran en los alimentos en cantidades muy pequeñas. Por ello, es difícil aumentar su consumo mediante la dieta, por lo que debe recurrirse a la suplementación con ácido vaccénico, una alternativa bastante costosa debido a la dificultad para su purificación[67]. Los resultados obtenidos hasta ahora no parecen aclarar la duda de si los AGT de origen natural tienen efectos dañinos similares a los de origen industrial, por lo que aún es necesaria más investigación al respecto.

Regulación del consumo de AGT en la población, un tema político

El comité de expertos sobre Dieta, Nutrición y Prevención de las Enfermedades Crónicas de la WHO/ FAO[1], concluyó que existían pruebas convincentes del efecto de los AGT en la salud cardiovascular y recomendó que el consumo promedio poblacional debía de ser menor al 1% del aporte energético alimentario diario y propuso que se realizaran esfuerzos para aumentar la cantidad de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas en la dieta.

Conforme han ido aumentando las evidencias de la relación que guardan los AGT con la salud, diversos países han implementado políticas alimentarias para limitar el consumo de estas grasas. Esto porque se ha comprobado que la reducción del contenido de AGT en alimentos industrializados disminuye el riesgo cardiovascular. Por ello, algunos países han obligado a las empresas de alimentos a disminuir el contenido de AGT en sus productos logrando también una disminución en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares[46,48].

Dinamarca en el año 2006 aprobó leyes que limitan el uso de AGT a menos del 2% del total de grasa en todos los alimentos del mercado, incluidos los importados y los que se expenden en restaurantes con lo cual se eliminaron los AGT de origen industrial en el suministro de sus alimentos[7,69]. Por su parte en los países nórdicos la regulación se limitó a un 5% de AGT del total de grasa en comidas rápidas y menos de 2 g/100 g en las margarinas[69].

A la fecha, Dinamarca es un ejemplo de cómo la disminución del consumo de AGT puede traer efectos benéficos. Esta población ha experimentado un dramático decremento en las enfermedades cardiovasculares de cerca del 60%[70]. Esta disminución es en parte debida a la progresiva reducción de las grasas *trans* de fuentes comerciales.

En el año 2003, Canadá se convirtió en el primer país en introducir el contenido de AGT en las etiquetas de los alimentos envasados, dicha legislación entró en vigor en los supermercados y restaurantes en diciembre del año 2005 en donde se estipulaba que la proporción de AGT no debía de superar el 5% de la energía aportada por la grasa[3,8,71].

Friesen e Innis[72] utilizando la relación leche materna y AGT dietéticos predijeron la ingesta de AGT en mujeres en Canadá determinando que ésta se encuentra en un rango entre 2,2-3,4 g/d. Dicha cifra resulta ser inferior a la reportada en los años 90s que era de 8,4 g/día[73]. Los resultados del estudio sugieren que el eti-

quetado obligatorio tuvo un efecto en la disminución del consumo.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) obligó a los industriales a declarar el contenido de AGT en sus productos a partir del año 2006, indicando que el contenido debería ser de menos de 0,5 g/porción en Estados Unidos[10].

Por su parte, la Ciudad de Nueva York aprobó una enmienda a su código sanitario para eliminar las grasas *trans* industriales en todos los restaurantes y otros establecimientos de servicios de alimentos expendidos en la ciudad y desde 2007 no se permite que los alimentos preparados contengan más de 0,5 gramos por porción[74].

En Latinoamérica países como Costa Rica y República Dominicana, así como los que forman parte del MERCOSUR (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay), han realizado ya acciones para reducir el consumo de AGT y han trabajado en una regulación en la que todos los alimentos deben declarar el contenido de AGT[9].

Valenzuela y cols.[75] reportaron que en Argentina se consume alrededor de 2,2-4,5 g/día; Perú 2,0 g/día y Puerto Rico 2,0 g/día. Probablemente estas cifras son reflejo de las campañas que estos países han iniciado.

En el 2008, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), enfatizó la necesidad de obligar a las empresas a etiquetar y declarar el contenido de AGT en sus productos. Asimismo, otorgar incentivos fiscales a la producción agrícola, producción y comercialización de aceites y grasas sustitutos de AGT. También recomendó a las instancias de salud, informar y educar a la población sobre los diferentes tipos de grasa y lectura de etiquetas. Se resaltó la importancia de realizar investigaciones para determinar el contenido de AGT en los alimentos a fin de cuantificar la ingesta. Además, se sugirió la monitorización de marcadores biológicos en la población, para conocer la situación actual y evaluar los cambios en América Latina[2].

A pesar de las recomendaciones hechas por la OPS, muchas empresas siguen utilizando grasa hidrogenada en la elaboración de diversos productos de repostería y botanas, los cuales son ampliamente consumidos por la población[76]. Se pone de manifiesto entonces que no basta con informar a la población acerca del daño que producen los AGT, sino que es necesario reformar la legislación y establecer normas que regulen el uso de los AGT en los alimentos. Sin duda, éste es un tema delicado porque están involucrados intereses económicos y políticos, sin embargo no es algo imposible, como ya lo han demostrado los países nórdicos.

A la luz de nuevas evidencias generadas de la relación que guardan los AGT con la salud, el Comité de Expertos de WHO, ha emitido recientemente un nuevo informe [5] en donde recomienda la necesidad de reducir significativamente o de eliminar los AGT de producción industrial en los alimentos. Ello requiere de la voluntad de los gobiernos para que dichas acciones se puedan llevar a cabo.

Alternativas para disminuir el contenido de AGT en los alimentos

En años recientes han surgido una serie de estrategias encaminadas a reducir el consumo de estos ácidos tanto a nivel poblacional como individual. En principio se considera importante que los AGT sean reemplazados preferentemente por grasas insaturadas *cis* provenientes de aceites vegetales más que por grasas saturadas provenientes de aceites tropicales o grasas animales.

Una de las técnicas modernas más comunes para disminuir el contenido de AGT de grasas y aceites empleados para la fabricación de alimentos es el proceso de interesterificación que consiste en el reposicionamiento de los ácidos grasos en la molécula de triglicéridos. Este proceso se puede realizar en forma química o enzimática empleando una mezcla de diferentes aceites. El proceso químico produce una mezcla de triglicéridos de composición variable ya que consiste en un intercambio de ácidos grasos al azar. El proceso enzimático es de mayor costo pero permite obtener productos con una composición y propiedades específicas según lo pida el productor.

También existen aceites obtenidos de semillas producidas a través de técnicas de fito-mejoramiento. Otra opción empleada por algunos productores es el uso de plantas genéticamente modificadas para obtener aceites con bajo contenido de ácido linoleico o bien con contenido moderado o elevado de ácido oleico. Estos aceites son denominados de rasgos o características mejoradas que contienen proporciones no significativas de AGT y altas proporciones de monoinsaturados *cis* cuando se comparan con los aceites parcialmente hidrogenados[77,78].

Conclusiones

La evidencia actual demuestra que el consumo de AGT parcialmente hidrogenados afecta adversamente a los factores de riesgo relacionados con las ECV y de manera significativa acrecienta el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Un incremento del 2% de AGT en el consumo diario de energía aumenta en 23%, el riesgo de ECV.

Si bien las grasas *trans* de origen natural no pueden ser removidas de la dieta, aún no hay evidencia concluyente que respalde una asociación entre éstos y las ECV en las cantidades que normalmente se consumen y que suelen ser pequeñas. Por el contrario, tanto los estudios clínicos como los epidemiológicos indican que los AGT de origen industrial impactan negativamente en la salud humana, sobre todo, la evidencia más fuerte apunta hacia las enfermedades cardiovasculares, debido a que elevan las concentraciones séricas tanto de LDL-C como de Lp (a), además disminuyen las HDL-C y modifican el indicador CT/HDL-C. Las grasas *trans* también afectan los marcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF-α asociados con el desarrollo de ateroesclerosis.

Estudios recientes en monos y en roedores sugieren que las grasas *trans* tienden a depositarse en mayor proporción en la grasa visceral y en el hígado. En humanos, las observaciones han mostrado una tendencia a aumentar la grasa corporal total, sin embargo, los resultados no son aún concluyentes. De igual manera, parece existir una asociación entre las grasas *trans,* particularmente entre los isómeros 18:1 y 18:2, con ciertos tipos de cáncer como el de mama y de próstata. Asimismo, algunos estudios sugieren que los AGT pueden empeorar la resistencia a la insulina sobre todo en aquellos individuos con predisposición, sin embargo la evidencia es controversial y aún hace falta más investigación al respecto.

Los resultados de un estudio reciente llevan a proponer un mecanismo por el cual los AGT pueden estar involucrados en el desarrollo de la ateroesclerosis y se señala que los AGT de la dieta se incorporan a los fosfolípidos de membrana plasmática e inducen un aumento en su afinidad por el colesterol, lo que a su vez desencadena en la supresión de la actividad del factor de crecimiento transformador (TGF-β) una proteína implicada en algunos procesos fisiológicos contra la ateroesclerosis.

Las grasas *trans* se volvieron populares porque trataban de compensar el daño a la salud de las grasas saturadas. Sin embargo, el conocimiento con el que contamos hasta el momento nos señala que los AGT son más dañinos que las grasas saturadas. Ahora bien, eliminar las grasas *trans* regresando a dietas ricas en AGS no parecer ser tampoco una buena decisión.

Los consumidores no parecen estar plenamente conscientes de las consecuencias que los AGT tienen en la salud, de hecho existe confusión acerca de qué tipo de grasa se debe consumir. La recomendación de consumir menos del 1% del total de la energía diaria o tan poco como sea posible, parece una tarea difícil. Por un lado, en muchos países el contenido de AGT no se declara en las etiquetas de los alimentos y por otro, en los casos en los que sí se hace, el consumidor promedio no sabe interpretar la etiqueta. Por ello, se requiere de mucho esfuerzo tanto en materia de educación al consumidor como también de los productores de alimentos y voluntad política de los gobiernos para hacer los cambios que se requieran y lograr disminuir el consumo de este tipo de grasas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Juana María Melendrez Torres, a la Dra. Evelia Acedo, a la M. en C. Adriana Verónica Bolaños Villar, y a la M. en C. María Isabel Grijalva Haro, por los comentarios al manuscrito.

Referencias

1. WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation *WHO Technical Report Series No. 916*. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. OPS. Las Américas Libres de Acidos Grasos Trans Declaración de Río de Janeiro. Río de Janeiro: Organización Panaméricana para la Salud; 2008.
3. Stender S, Dyerberg J. The influence of trans fatty acids on health. 4th ed. A report from The Danish Nutrition Council. Copenhagen: Macmillan Publishers Limited; 2003.
4. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
5. Uauy R, Aro A, Clarke R, Ghafoorunissa, L'Abbe MR, Mozaffarian D, Skeaff CM, Stender S, Tavella M. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S68-S75.
6. Katan MB. Regulation of trans fats: The gap, the Polder, and McDonald's French fries. *Atherosclerosis. Supplements* 2006; 7: 63-66.
7. L'Abbe MR, Stender S, Skeaff CM, Ghafoorunissa, Tavella M. Approaches to removing trans fats in the food supply in industrialized and developing countries. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S50-S67.
8. Stender S, Dyerberg J. Transfedtsyrers betydning for sundheden. Copenhagen: The Danish Nutrition Council; 2003.
9. Uauy R. Las Américas libres de Grasas Trans. *Nutrición 21* 2007: 30-33.
10. FDA. Food labeling: Trans fatty acids in nutrition labeling; nutrient content claims and health claims. In: Administration FaD, ed. *21 CFR Part 101*. Washington, D.C.: National Archives and Records Administration; 2003.
11. Khanal R.C., Dhiman T.R. Biosynthesis of Conjugated Linoleic Acid (CLA): A Review. *Pakistan Journal of Nutrition* 2004; 3: 72-81.
12. Noble RC, Moore JH, Harfoot CG. Observations on the pattern on biohydrogenation of esterified and unesterified linoleic acid in the rumen. *Br J Nutr* 1974; 31: 99-108.
13. Polan CE, McNeill JJ, Tove SB. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids by rumen bacteria. *J. Bacteriol* 1964; 88: 1056-1064.
14. Fellner V, Sauer FD, Kramer JKG. Effects of ionophores on conjuated linoleic acid in ruminal cultures and the milk of diary cows. In: Yurawecz M.P., Mossoba M.M., Kramer J.K.G., Pariza M.W., Nelson G., eds. *Advances in conjugated linoleic acid research*. Champaign, IL: Am. Oil. Chem. Soc. Press; 1999.
15. Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2003; 171: 97-107.
16. Valenzuela A, Morgado N. Trans fatty acid isomers in human health and in the food industry. *Biological Research* 1999; 32: 273-287.
17. Motard-Bélanger A, Charest A, Grenier G, Paquin P, Chouinard Y, Lemieux S, Couture P, Lamarche B. Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 593-599.
18. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1994-1998.
19. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S22-S33.
20. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S5-S21.
21. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-1613.

22. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology* 2005; 161: 672-679.
23. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Erp-Baart M-AJv, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *The Lancet* 2001; 357: 746-751.
24. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 135: 562-566.
25. Mauger JF, Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Jauhiainen M, Ehnholm C. Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 370-375.
26. Matthan NR, Welty FK, Barrett PHR, Harausz C, Dolnikowski GG, Parks JS, Eckel RH, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Dietary Hydrogenated Fat Increases High-Density Lipoprotein apoA-I Catabolism and Decreases Low-Density Lipoprotein apoB-100 Catabolism in Hypercholesterolemic Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1092-1097.
27. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 94-101.
28. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1997; 337: 1491-1499.
29. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein (a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1419-1426.
30. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-1155.
31. De Roos NM, Siebelink E, Bots ML, van Tol A, Schouten EG, Katan MB. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 674-679.
32. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 969-973.
33. Kuhnt K, Wagner A, Kraft J, Basu S, Jahreis G. Dietary supplementation with 11trans- and 12trans-18:1 and oxidative stress in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 981-988.
34. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 606-612.
35. Mozaffarian D, Rimm EB, King IB, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1521-1525.
36. Kummerow FA, Zhou Q, Mahfouz MM. Effect of trans fatty acids on calcium influx into human arterial endothelial cells. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70: 832-838.
37. Merchant AT, Kelemen LE, de Koning L, Lonn E, Vuksan V, Jacobs R, Davis B, Teo KK, Yusuf S, Anand SS, for the S, investigators S-A. Interrelation of saturated fat, trans fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 168-174.
38. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1675-1684.
39. Colandré ME, Diez RS, Bernal CA. Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. *British Journal of Nutrition* 2003; 89: 631-638.
40. Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, Li X, Mullarkey TL, Rocheford EC, Sari-Sarraf F, Hirsch EA, Hughes TE, Commerford SR. Metabolic Implications of Dietary Trans-fatty Acids. *Obesity* 2009; 17: 1200-1207.
41. Machado RM, Stefano JT, Oliveira CPMS, Mello ES, Ferreira FD, Nunes VS, de Lima VnMR, QuintÃ£o ECR, Catanozi S, Nakandakare ER, Lottenberg AMP. Intake of trans Fatty Acids Causes Nonalcoholic Steatohepatitis and Reduces Adipose Tissue Fat Content. *The Journal of Nutrition* 2010; 140: 1127-1132.
42. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16[thinsp]587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 719-727.
43. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary Fat and Weight Gain Among Women in the Nurses/' Health Study[ast]. *Obesity* 2007; 15: 967-976.
44. Anderson AK, McDougald DM, Steiner-Asiedu M. Dietary trans fatty acid intake and maternal and infant adiposity. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1308-1315.
45. Bendsen NT, Chabanova E, Thomsen HS, Larsen TM, Newman JW, Stender S, Dyerberg J, Haugaard SB, Astrup A. Effect of trans fatty acid intake on abdominal and liver fat deposition and blood lipids: a randomized trial in overweight postmenopausal women. *Nutrition and Diabetes* 2011; 1: e4.
46. Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *J Nutr* 2004; 134: 874-879.
47. Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. High 18:2 Trans-Fatty Acids in Adipose Tissue Are Associated with Increased Risk of Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rican Adults. *The Journal of Nutrition* 2003; 133: 1186-1191.
48. Colon-Ramos U, Baylin A, Campos H. The relation between trans fatty acid levels and increased risk of myocardial infarction does not hold at lower levels of trans fatty acids in the Costa Rican food supply. *J Nutr* 2006; 136: 2887-2892.
49. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Goldbourt U, Howard BV, Fabsitz RR, Zephier EM, Mattil C, Lee ET. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 894-902.
50. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH. Cell membrane trans fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation* 2002; 105: 697-701.
51. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1858-1865.
52. Counil E, Julien P, Lamarche B, Château-Degat M-L, Ferland A, Dewailly E. Association between trans-fatty acids in erythrocytes and pro-atherogenic lipid profiles among Canadian Inuit of Nunavik: possible influences of sex and age. *British Journal of Nutrition* 2009; 102: 766-776.
53. Subbaiah PV, Subramanian VS, Liu M. Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *Journal of Lipid Research* 1998; 39: 1438-1447.
54. Abbey M, Nestel PJ. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity is increased when trans-elaidic acid is substituted for cis-oleic acid in the diet. *Atherosclerosis* 1994; 106: 99-107.
55. Khosla P, Hajri T, Pronczuk A, Hayes KC. Replacing Dietary Palmitic Acid with Elaidic Acid (t-C18:1 9) Depresses HDL and Increases CETP Activity in Cebus Monkeys. *The Journal of Nutrition* 1997; 127: 531S-536S.
56. Van Tol A, Zock PL, van Gent T, Scheek LM, Katan MB. Dietary trans fatty acids increase serum cholesterylester transfer protein activity in man. *Atherosclerosis* 1995; 115: 129-134.
57. Fusegawa Y, Kelley KL, Sawyer JK, Shah RN, Rudel LL. Influence of dietary fatty acid composition on the relationship between CETP activity and plasma lipoproteins in monkeys. *Journal of Lipid Research* 2001; 42: 1849-1857.

58. Chen C-L, Tetri LH, Neuschwander-Tetri BA, Huang SS, Huang JS. A mechanism by which dietary trans fats cause atherosclerosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2011; 22: 649-655.
59. Kohlmeier L, Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Margolin B, Huttunen JK, FernÃ¡ndez-Crehuet Navajas J, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, Kok FJ. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1997; 6: 705-710.
60. King IB, Kristal AR, Schaffer S, Thornquist M, Goodman GE. Serum Trans-Fatty Acids Are Associated with Risk of Prostate Cancer in beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005; 14: 988-992.
61. Chavarro JE, Stampfer MJ, Campos H, Kurth T, Willett WC, Ma J. A Prospective Study of Trans-Fatty Acid Levels in Blood and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008; 17: 95-101.
62. Ip M, McGee, SO, Masso-Welch PA, Ip C, Meng X, Ou L, Shoemaker SF. The t10,c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice overexpressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1269-1276.
63. Saravanan N, Haseeb A, Ehtesham NZ, Ghafoorunissa. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 159-165.
64. Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 881-887.
65. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25: 1283-1288.
66. Risérus U. Trans fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition* 2006; 50: 161-165.
67. Tholstrup T, Raff M, Basu S, Nonboe P, Sejrsen K, Straarup EM. Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 237-243.
68. Chardigny JM, Destaillats F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE, Lock AL. Do industrially-produced and natural trans fatty acid sources have the same impact on cardiovascular diseases risk factors in healthy subjects? Results of the TRANSFACT Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 558-566.
69. Katan MB. Regulation of trans fats: the gap, the polder, and McDonalds French fries. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 63-66.
70. Leth T, Jensen HG, Mikkelsen AA, Bysted A. The effect of the regulation on trans-fatty acid content in Danish food. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 53-56.
71. Ratnayake WMN, L'Abbe MR, Mozaffarian D. Nationwide product reformulations to reduce trans fatty acids in Canada: when trans fat goes out, what goes in? *Eur J Clin Nutr* 2008; 63: 808-811.
72. Friesen R, Innis SM. Trans-fatty acids in human milk in Canada declined with the introduction of trans fat food labeling. *J Nutr* 2006; 136: 2558-2561.
73. Ratnayake WHN, Chen ZY. Trans-fatty acids in Canadian breast milk and diet. In: Przybylski R, McDonald BE, eds. *Development and processing of vegetable oils for human nutrition* Champaign, IL: AOCS Press; 1995.
74. Okie S. New York to trans fats: you're out! *N Engl J Med* 2007; 356: 2017-2021.
75. Valenzuela BA. Isomeric trans fatty acids II: consumption in Latin Americ and alternatives for substitution. *Revista Chilena de Nutrición* 2008; 35: 172-180.
76. Monge-Rojas R, Colón-Ramos U, Jacoby E, Mozaffarian D. Voluntary reduction of tans-fatty acids in Latin America and the Caribbean: current situation. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29: 4.
77. Eckel RH, Borra S, Lichtenstein AH, Yin-Piazza SY. Understanding the complexity of trans-fatty acid reduction in the American diet. American Heart Association Trans Fat Conference 2006: Report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation* 2007; 115: 2231-2246.
78. Tarrago-Trani MT, Phillips KM, Lemar LE, Holden JM. New and Existing Oils and Fats Used in Products with Reduced Trans-Fatty Acid Content. *Journal of the American Dietetic Association* 2006; 106: 867-880.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):65-75
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy

L. Calixto-Lima[1], E. Martins de Andrade[2], A. P. Gomes[3], M. Geller[4] and R. Siqueira-Batista[5]

[1]Nutritionist at Instituto Nacional de Câncer (INCA); Specialist in Clinical Nutrition, Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE). [2]Nutritionist at Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE); Specialist in Elderly Health Care, Universidade de Pernambuco (UPE-PE). [3]Professor in the Department of Medicine and Nursing, Universidade Federal de Viçosa (UFV). [4]Professor of Medicine, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO); Professor at New York University (NYU). [5]Professor in the Department of Medicine and Nursing, Universidade Federal de Viçosa (UFV); Professor in Post Graduate Program in Bioethics, Applied Ethics and Public Health (PPGBios). Rio de Janeiro. Brazil.

Abstract

Antineoplastic chemotherapy (CT) represents the systemic treatment of malignant tumors. It can be used alone or combined with surgery and / or radiotherapy. The cytotoxic agents used in chemotherapy work on both cancerous cells and noncancerous cells of the body, generally resulting in high toxicity. The biological aggressiveness of chemotherapy particularly affects rapidly replicating cells, such as those of the digestive tract, resulting in adverse effects that impair food intake, leading to compromised nutritional status and which may lead to cachexia. The main toxic effects of chemotherapy in the gastrointestinal tract include nausea, vomiting —these are the most frequent— constipation, diarrhea, xerostomia, mucositis, dysphagia and anorexia. Given the high frequency of such effects, nutritional intervention should be an integral part of cancer treatment, to maintain and/or improve the patient's nutritional status and reduce or minimize the side effects caused by treatment. Accordingly, the goal of this study is to review dietetic conduct in the process of caring for patients undergoing cancer chemotherapy.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:65-75)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5417

Key words: *Chemoteraphy. Toxicity. Dietetics. Oncology.*

DIETOTERAPIA EN COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE QUIMIOTERÁPICOS

Resumen

La quimioterapia (QT) representa el tratamiento antineoplásico sistémico de los tumores malignos. Puede ser utilizada solo o combinada con la cirugía y / o radioterapia. Los agentes quimioterápicos actúan en las células cancerosas y las células normales del cuerpo, siendo por lo general muy tóxicos. La agresividad de la quimioterapia afecta especialmente rápida replicación celular en el tracto digestivo, dando lugar a efectos adversos que impiden la ingesta de alimentos, dando lugar al estado nutricional comprometido y puede conducir a la caquexia. Los principales efectos tóxicos de la quimioterapia, el tracto gastrointestinal, como náuseas, vómitos —estos son los más frecuentes— estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, mucositis disfagia y anorexia. Dada la alta frecuencia de tales efectos, la intervención nutricional debe ser parte integral del tratamiento del cáncer, para mantener y/o mejorar el estado nutricional del paciente y reducir o minimizar los efectos secundarios del tratamiento. En efecto, la revisión de la dietética conducta en el proceso de cuidar de los pacientes en quimioterapia contra el cáncer es el objetivo de este trabajo.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:65-75)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5417

Palabras clave: *Quimioterapia. Toxicidad. Dietoterapia. Oncología.*

Correspondence: Larissa Calixto-Lima.
Rua Conde de Baependi, 117, ap. 302.
CEP 22231-140 Laranjeiras. Río de Janeiro -RJ- Brasil.
E-mail: larissa_calixto@hotmail.com

Recibido: 10-I-2011.
1.ª Revisión: 22-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

Abbreviations

IC: Intestinal constipation.
CTZ: Chemoreceptor trigger zone.
CT: Chemotherapy.
RT: Radiotherapy.
INS: Intrinsic nervous system.
GIT: Gastrointestinal tract.

Introduction

Cancer is a generic term used to define a class of illnessess characterized by the uncontrolled, abnormal development and proliferation of cells.[1,2] These cells divide rapidly, and if not contained, lead to the formation of malignant neoplasms.[1] The therapeutic success of cancer therapy depends on the treatment mode that is best suited to the individual patient, as well as on tumor location. The most common forms of antineoplastic treatment include chemotherapy (CT), radiotherapy (RT), and surgery.[1,3]

CT represents a symptomatic cancer treatment, encompassing a group of substances that act on various steps of cellular metabolism, interfering in the synthesis or transcription of DNA. CT can be classified according to its purpose, as:[1,3] a) *curative*, employed with the goal of complete control of the tumor; b) *adjuvant*, used after curative surgery, with the goal of sterilizing local or circulating cells and reducing the incidence of distant metastasis; c) *neoadjuvant*, used to obtain a reduction of the tumor, later complemented by surgery and/or radiotherapy; d) *palliative*, where it has no curative intent and is used only to improve the quality of life or survival of the patient.

Specific antineoplastic substances for tumor cells have not yet been developed —in fact, CT acts wherever these cells are found— in such a way that the cytotoxic agents act on neoplastic as well as on normal cells of the organism, at times generating severe adverse reactions.[1,3,4] Among the most commonly affected noncancerous cells are those with high replicative capacity, such as the younger and less differentiated cells of the gastrointestinal tract (GIT). This explains the frequent occurrence of adverse effects involving the GIT, including nausea, vomitin, mucositis, xerostomia, dysphagia, anorexia, constipation and diarrhea.[5,6,7,8]

These adverse effects are proportional to quantity, and related to the quality of the substance applied, given that chemotherapy treatment can possess differing degrees of toxicity. The adverse effects can be serious or less serious, of early or late onset, acute or chronic. In general, the first consequence of CT is a reduction in food intake, leading to a compromised nutritional status and immunological profile, a clinical context which may progress to cachexia.[5,6,9]

Based on these considerations, the goal of this article is to review the adverse effects of CT that interfere with the nutritional status of the oncologic patient, emphasizing the importance of nutritional managment during treatment.

Methods

The text was based on a literature review with defined search terms. Searches were performed in LILACS, SciELO, Cochrane library, and MEDLINE, which were chosen for their relevance to the field of health science. The search terms used were:

- Search term 1 – chemotherapy + toxicity.
- Search term 2 – chemotherapy + nutrition.
- Search term 3 – chemotherapy + vomiting.
- Search term 4 – chemotherapy + constipation.
- Search term 5 – chemotherapy + diarrhea.
- Search term 6 – chemotherapy + xerostomia.
- Search term 7 – chemotherapy + mucositis.
- Search term 8 – chemotherapy + dysphagia.
- Search term 9 – chemotherapy + anorexia.

The search undertaken allowed the acquisition of 994 items —from the use of combinations of descriptors mentioned websites— distributed according to table I.

Table I
Number of publications obtained in the literature search

Search terms	*Database consulted*			
	*LILACS**	*MEDLINE**	*COCHRANE*	*SCIELO**
Strategy 1 (chemotherapy + toxicity)	132	105	87	31
Strategy 2 (chemotherapy + nutrition)	26	20	41	2
Strategy 3 (chemotherapy + nausea + vomiting)	25	41	38	8
Strategy 4 (chemotherapy + constipation)	4	7	10	2
Strategy 5 (chemotherapy + diarrhea)	19	31	29	9
Strategy 6 (chemotherapy + xerostomia)	19	14	4	4
Strategy 7 (chemotherapy + mucositis)	52	91	40	8
Strategy 8 (chemotherapy + dysphagia)	12	41	7	7
Strategy 9 (chemotherapy + anorexia)	22	35	18	5

*We used English terms for the MEDLINE search and Portuguese, Spanish, and English terms for the LILACS and SCIELO search. According to the methodological definition for the review, the publication dates were 01/01/2001 to 09/30/2010, and only studies involving humans were selected.

Results

From reading the summaries of studies and complete texts found —when abstracts were in agreement with the theme of the review— a careful selection process was applied to those that dealt with with the following subjects: (a) gastrointestinal complications related to cancer chemotherapy; (b) the impact of these complications on dietary intake and patient nutritional status; (c) recommended nutritional therapy to treat/reduce these complications. Thirty-nine papers were finally selected, including articles, theses and dissertations that met the proposed objectives. Textbooks on nutrition, oncology and pathophysiology were also included in the bibliographic survey.

Discussion

The reading of papers and textbooks selected allowed for the delimitation of the clinical aspects and therapeutic approach to the principal disorders of the GIT related to CT —nausea and vomiting, constipation, diarrhea, xerostomia, oral mucositis, dysphagia and anorexia— which are presented below.

Nausea and vomiting

Nausea and vomiting are among the adverse effects most frequently associated with CT and are those that cause the most trepidation among patients.[10,11] When intense, they can result in complications such as loss of appetite, dehydration, electrolytic imbalance, and compromised quality-of-life. Nausea and vomiting are sources of intense anxiety and stress and contribute to up to 10% as a predisposing factor for treatment noncompliance.[5,11]

Nausea is an unpleasant feeling, manifested in the epigastric área or throat, which causes an imminent urge to vomit. When intense, nausea can interfere with food intake and with the patient's activity level.[7] Vomiting consists of the violent expulsion, from the nose or mouth, of the stomach contents, from the duodenum and/or proximal jejunum. Nausea and vomiting often occur together, accompanied by signs and symptoms such as tachycardia, pallor, weakness, diziness, and sudoresis.[1,6]

Young, female patients without a history of excessive alcohol consumption are more prone to nausea and vomiting.[5] Emotional factors, such as anxiety and fear —and unfavorable organic conditions such as dehydration, fasting, gastrointestinal problems, and fever— may also contribute to a higher incidence of nausea and vomiting.[1,5]

Episodes of nausea and vomiting can be classified as acute, late-onset, and anticipatory. The acute form is the most common and occurs within the first 24 hours following CT, usually between two and six hours after infusion. Late-onset nausea and vomiting begin after 24 hours of chemotherapy administration, probably due to the continuity of the metabolic effects of the substances on the central nervous system and the gastrointestinal tract. Some patients present anticipatory nausea and vomiting, which present themselves prior to medication administration.[3,11]

Table II
Emetic antineoplastics: emetic potential and period of maximun incidence

Emetic potential	*Medication*	*Period of maximun incidence (hours)*
Very high (90%)	Cisplatin	1 to 6
	Dacarbazine	1 to 4
	Streptozotocin	1 to 4
High (60-90%)	Lomustine	2 to 4
	Carmustine	2 to 6
Medium (30-60%)	Doxorubicin	4 to 6
	Daunorubicin	2 to 6
	Dactinomycin	2 to 6
Moderate (10-30%)	Cytarabine	2 to 12
	Hydroxyurea	6 to 12
	Methotrexate	4 to 8
	Etoposide	4 to 6
Low (0-10%)	Fluorouracil	4 to 8
	Vincristine	4 to 8

Source: Massunaga VM, Ayoub AC, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. Efeitos Adversos da quimioterapia: complicações no sistema digestivo. In: Ayoub AC, Farias MAE, Barros MA, Kobayashy RM. Bases de Enfermagem em Quimioterapia. São Paulo:Lamar; 2002, pp. 371-384.

Nausea and vomiting are not observed among all patients receiving CT. The occurrence and severity vary in accordance with the different emetic degrees among the various antineoplastic agents (table II).[3,5] Roughly 30% of antineoplastic substances produce significant nausea and vomiting in treated patients, with cisplatin considered the chemotherapeutic agent with the highest emetic potential.[6,10,12,13]

The exact mechanisms by which chemotherapeutic agents induce nausea and vomiting are not entirely known. It is believed that these symptoms are controlled by two distinct areas of the brain: the vomiting center and the chemoreceptor trigger zone (CTZ).[3,14] As such, the vomiting center has ample control, receiving stimuli from the CTZ, located at the base of the fourth ventricle. The CTZ may be activated by the chemoreceptors present in systemic and cerebrospinal fluid circulation by mediators such as serotonin and dopamine as well as by vagal visceral impulses originating in the gastrointestinal tract in response to gastric distension as well as irritant inflammatory and ischemic phenomena.[12,14]

Treatment

Prevention and control of nausea and vomiting is fundamental in order to avoid the numerous complica-

tions brought on by these alterations, although it is acknowledged that medication is not entirely effective for all patients. Dietetic intervention associated with antiemetic therapy is extremely important in order to enhance the therapeutic effects and provides for a more effective prevention and control.[6]

The changes in eating habits that help patients in the treatment of nausea and vomiting include:[1,5,6,15,16]

- Eating slowly, with small and frequent meals.
- Avoiding overly spicy, fatty, and sweet foods.
- Favoring cold or warm drinks and foods, since hotter foods and drinks contribute to nausea.
- Avoiding intake of liquids during meals.
- Using well-tolerated foods with neutral odors.
- Preferring dry foods such as toasts, crackers, and cereals.
- Eating before feeling hungry, since hunger can increase nausea.
- Staying away from the kitchen during food preparation.
- Eating in a pleasant, cool environment with fresh air.

It is also important to identify negative ideas about the treatment that may generate anxiety and stress.[5]

Intestinal constipation

The definitions of intestinal constipation (IC) tend to vary significantly. Based on the frequency of evacuations established in the western world, an individual is considered constipated if there are fewer than three evacuations per week.[1,5] However, IC should not be defined without consideration of the patient's perception.

IC is an adverse effect from CT, however it should be distinguished from complications of the neoplasm itself. In fact, subocclusion and intestinal obstruction may result in constipation, especially in patients with cancer of the pelvic, gynecological (ovarian), gastric, and pancreatic regions, arising as a result of tumor growth, plexus invasion, presence of adhesions, hernias, previous radiotherapy, peritoneal carcinomatosis, and high doses of opioids.[17,18]

In patients undergoing CT, IC occurs due to the use of substances that interfere with intestinal motility, through toxic action on the intrinsic nervous system (INS) of the digestive tract.[6,12,18]

IC is often accompanied by anorexia, discomfort, pain, and abdominal distension and when prolonged may cause nausea, vomiting, electrolyte imbalance, and the formation of dry, hard feces which cause pain and may lead to the formation of fecaloma.[18]

Suzan McMillan proposes the use of a scale for the objective assessment of constipation, in which the patient circles a number which best represents their symptoms (table III). The sum of these numbers indicates the severity of this side effect, which may range from zero (no constipation) to 16 (most severe constipation).[6]

Table III
Constipation assessment scale

	Score		
Abdominal distension	0	1	2
Change in the amount of gas expelled	0	1	2
Reduced frequency of evacuations	0	1	2
Difficulty eliminating feces	0	1	2
Sensation of rectal pressure or fullness	0	1	2
Pain in rectal and/or anal region during evacuation	0	1	2
Reduced fecal caliber	0	1	2
Need to evacuate, inability to eliminate feces	0	1	2

Source: Adapted from Bonassa EMA. Toxicidade Gastrintestinal. In: Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2005, pp. 101-130.

An average of 41% of patients undergoing antineoplastic treatment experience IC.[16] It is known that associated factors such as advanced age, decreased mobility and physical activity, dietary errors (low-fiber diets) and psychological alterations (depression, anxiety), may increase its occurrence.[6] The antineoplastic agents of the vinca alkaloid group —such as vincristine and vinblastine— are the most likely to cause IC.[1,18]

Treatment

The three first lines of orientation in the treatment of IC include increased physical activity, increased water intake, and increased fiber intake.[19]

Constipation can be controled with a daily fiber consumption of 25 to 35 grams for individuals over 20 years of age, and 10 to 13 grams per 1,000 caloreis for elderly patients.[19,20] Fiber softens the feces and facilitates elimination; it reduces intestinal transit time, protecting the colon from cytotoxic substances; it increases fecal volume and increases microbial mass.[19,21,22] These benefits are only relevant in the presence of liquids: the fibers absorb liquids, resulting in increased fecal volume and consequent stimulus for peristalsis. In diets with low liquid intake, dried feces adhere to the mucosa and do not come loose, or if they do, only in small quantities. It is recommended to drink two to three liters of liquid per day.[10,12,19]

Accordingly, the nutritional recommendations for IC include:[1,5,6,14,15,16]

- Increasing liquid intake through water, teas, coconut water, and juice.
- Drinking cold liquids, since these normally stimulate the intestinal tract.
- Increasing the consumption of whole-wheat breads, cereals, flours, and grains.

- Avoiding constipating fruits such as guava, banana and cashew, prefer laxative fruits such as papaya, plum, and orange.
- Avoiding consuming dishes containing rice cream; whenever possible, adding whole-wheat cereals, oats, linseed flour, wheat bran, granola, wheat germ, and prunes to milk, shakes, yoghurts and curds.
- Eating foods containing live lactobacilli.

Ideally, dietary fiber should be consumed in the form of foods such as fruit, vegetables, whole-wheat breads and cereals, legumes, nuts, and seeds, not only because they are rich in fibers, but also because they are excellent sources of vitamins and minerals, trace elements and antioxidants. If the patient is unable to consume adequate quantities of these foods, volume-forming agents can be used to promote regular evacuation of soft feces, including: cellulose, hemicellulose derivatives, psyllium seeds, linseed seeds/flour, plantago and osmotic agents such as lactose, magnesium hydroxide, and sorbitol.[14,19,20,22]

At the start of a high-fiber diet, unpleasant side effects such as increased flatulence, intestinal cramps or diarrhea may occur. The gradual increase in fiber ingestion may help to avoid these symptoms.[19]

Diarrhea

Diarrhea may be defined as an increase in evacuation frequency, or an increase in stool volume and content, different from the normal fecal elimination pattern, and may or may not be accompanied by abdominal pain or cramps.[5,6] It usually consists of three or more soft, liquid bowel movements per day. Roughly 75% of patients undergoing antineoplastic treatment present diarrhea.[12]

The physiopathology of diarrhea arises from the action of the antineoplastic substances on the rapidly multiplying cells of the digestive tract.[18] CT interferes with the cell cycle of these rapidly dividing cells, causing a sloughing of the mucosa without adequate replacement, leading to irritation, inflammation, and functional alterations.[1,14,18] The substances most often related to the occurrence of diarrhea in patients undergoing CT include cytarabine, actinomycin D, fluorouracil, floxuridine, topotecan, oxaliplatin, and the nitrosoureas.[1,18] The incidence of this side effect depends not only on the substance employed but also on the dose and frequency of administration.[6,18]

CT-related diarrhea puts the patient at risk of fluid depletion and electrolyte imbalance, conditions that are potentially fatal.[6]

Treatment

The treatment of diarrhea should begin as early as possible in order to avoid complications such as dehydration, weakness, electrolyte imbalance and loss of weight. Such symptoms are common due to alterations in the flow of water and electrolytes in the digestive tract, and consquently lead to complications in the digestive, absorbtion and secretion mechanisms, Flattening occurs in the intestinal villus, causing difficulties in various stages of the process of digestion and absorbtion:

- Impaired functioning of the dissacharides (lactose, saccharose and maltose) appearing on the brush border, restricting the digestion of lactose, saccharose and less frequently maltose.
- Reduced absorbtion of nutrients, as the microvillus present on the superficial apical of each epithelial cell of the small intestine, the purpose of which is to supply thousands of inclines and declines leading to the expansion of the absorbative surface, are flattened.

In this context, an increase in the quantity of calories, protein, minerals, vitamins, liquids and electrolytes is essential in order to counter nutrients lost as a result of reduced digestive and absorptive function.[21,22] Modifications to the diet are necessary to relieve the patient of the symptoms and correct nutritional deficiency.[6]

The first step consists of oral fluid and electrolyte replacement. The nutritional guidelines for diarrhea control include:[1,6,15,16,21,22]

- Eating small and frequent meals.
- Avoiding lactose-rich foods (milk and milk products), since enterocyte lactose levels are decreased and there may be intolerance.
- Increasing liquid intake to at least three liters per day, including coconut water, isotonics, meat broth, teas, strained juices, and gelatins.
- Removing from the diet any foods that irritate or stimulate peristaltism, such as whole-wheat cereals, insoluble fibers, fried, fatty, or spicy foods, fresh fruit and raw vegetables, coffee, chocolate, citrus fruits and juices (orange, tangerine, acerola, cherry, guava, cashew, pineapple, lime, kiwi, and caja).
- Providing sources of soluble fiber, which assist in the control of intestinal transit by providing viscosity, as well as the possibility of producing short-chain fatty acids, important to the integrity and recovery of the intestinal mucosa.
- Avoiding flatulence-inducing foods such as garlic, onions, cabbage, broccoli, Bell peppers, sweet potato, sweets in general (caramels, bonbons, chocolate, honey, sugar), cheese, beans, peas, lentils, avocado, guava, apple, grapes, melon, watermelon, jackfruit, oranges, oats, carbonated beverages, coffee, and condiments (except salt).
- Avoiding foods that are very hot or very cold.
- Substituting sucrose for maltodextrin.

It is also important to remember the importance of a balanced diet with high levels of complex carbohydrates and a reduced amount of fat, in addition to regular physical exercise.[22]

Xerostomia

Xerostomia, or dry mouth, consists of the interruption or marked reduction of salivary gland secretion.[23] Under normal conditions, 0.3 to 0.5 mL of saliva is produced per minute; xerostomia occurs when salivary flow is less than 0.1 mL per minute.[24] Roughly 40% of patients undergoing chemotherapy experience dry mouth, usually short-lasting, with recovery within two to eight weeks after treatment conclusion.[14,25] The manifestations include dryness of the mouth, lip fissures, as well as papillary burning and atrophy on the dorsal surface of the tongue.[23,24,26]

Some antineoplastic substances cause xerostomia due to competition with the receptors for the neurotransmitter acetylcholine, thus inhibiting transmission of parasympathetic nerve impulses arising from the salivary nuclei. These parasympathetic nerves are responsible for the control of the salivary glands when excited by tactile or taste stimulation from the tongue and other areas of the mouth; inhibition results in decreased salivary secretions.[24,27]

Xerostomia affects women more frequently than men, and is also more common among the elderly. Physical examination of the affected patient typically reveals a reduction in saliva production, with a thick or foamy appearance.[27]

Clinical findings do not always correlate with the patient's symptoms. Some patients reporting dryness of the mouth may present adequate salivary flow and oral humidity, while some patients who appear to have clinically dry mouth do not present symptoms. The lack of saliva production may be confirmed by measurement of saliva production at rest and under stimulation.[27]

The buffering effect and the role of oral hygiene generally attributed to saliva are altered by xerostomiaa, thus contributing to the emergence of microbial infections, rapidly progressing dental cavities and loss of taste acuity, as well as leading to an incapacity to moisten, chew, and swallow foods. All these conditions have a profound effect on food selection and consequently on systemic nutrition.[24]

Treatment

Patients receiving substances that trigger xerostomia should increase fluid ingestion to 25-30 mL/kg/day.[11,19] The nutritional approach to reduce and relieve xerostomia includes:[4,5,15,16,24]

- Preferring foods that are moist, soft, with sauces, in the form of puree, broths and icecream.
- Avoiding dry, hard foods that are hard to swallow.
- Preferring cold foods, eat acidic fruit candy, popsicles, and chewing gum.
- Accompanying meals with liquids, preferable acidic juices, which stimulate saliva production.
- Drinking liquids through a straw, providing less contact with the mucosa.
- Squeezing lemon juice under the tongue to increase salivation.
- Avoiding smoking and alcoholic beverages.

Other strategies include: frequent cleaning of dental prostheses, avoiding oral solutions containing alcohol since these dry out the mucosa, frequent hydration of the mouth with small sips of water and maintaining the lips moisturized with glycerin or vaseline lipstick.[14,15,24]

The use of artificial saliva may also be beneficial to hydrate the oral mucosa. There are also medications which stimulate intact salivary glands to increase saliva production.[24,27]

Oral mucositis

Mucositis consists of an inflammatory response of the mucous membranes to antineoplastic treatment.[1,28,29,30] It is caused by the interference of CT on the cycles of cells that have a high rate of proliferation. It is characterized by more or less diffuse lesions on the oral mucosa, typically associated with pain, dryness, burning, bleeding and infection. Physical examination reveals erythema, erosions, and ulceration.[26,31] Clinical manifestations generally begin with complaints of sensitivity to acidic foods and intolerance to very hot or very cold foods, starting after two to 14 days of chemotherapy. Symptoms such as dysphagia and odynophagia are common, and may lead to altered food and liquid intake.[25,28,32]

The ocurrence and severity of the lesions varies with the antineoplastic agent used, administration time, and the physical condition of the patient.[1,5] Approximately 40% of patients undergoing CT develop mucositis in varying degrees, more often in the more intense and aggressive chemotherapeutic protocols, such as in the treatment of leukemia and lymphoma, as well as in treatment regimens that employ RT and CT simultaneously.[1,5,14,28,33] The principal antineoplastic agents associated with mucositis include: methotrexate, 5-fluorouracil, bleomycin, doxorubicin, cisplatin, vinblastine, and vincristine.[30,34] The degree of dysfunction of the lips, tongue, oral mucosa, teeth, and slaiva according to mucositis intensity can be observed in table IV.

Risk factors for the development of mucositis include: inadequate oral hygiene, nutritional status, smoking, alcohol intake, age (young patients are more at risk), and preexisting oral conditions.[5,32]

Chemotherapeutic agents cause mucositis through direct and indirect toxic effects on the oral mucosa.[30,33]

Table IV
Oral cavity asessment for grading the intensity of mucositis

Degree of local dysfunction	*1*	*2*	*3*	*4*
Lips	Smooth, soft, pink, supple, moist, intact	Slightly wrinkled, dry, with red areas	Wrinkled, dry, swollen, with or without blisters, inflamed at the demarcation line	Very dry, inflamed, cracked, with ulceration and/or bleeding and/or vesicles
Tongue	Smooth, pink, moist, without fissures or prominent papillae, intact	Prominent papillae on base, dry, pink with reddened areas, deepening of the medial groove	Swollen, prominent papillae, redness especially at the tip and papillae (pepper-like appearance), very dry, with a film on the base, cracks	Very dry, coarse and thick, fissures and films, very red and demarcated tip, lateral vesicles, deep cracks, very swollen
Oral Mucosa	Smooth, pink, full, moist	Pale, slightly dry with red areas or blisters	Red, dry, inflamed, swollen, ulcerations	Very red, shiny, edematous, vesicles and ulcers
Teeth and dentures	Bright without membranes	Slightly opaque with discrete membranes; discretely loose	Opaque, with adhered membranes, approximately 50% of tooth enamel; loose and causing areas of irritation	Very opaque, covered with membrane; inability to use due to irritation
Saliva	Fluid, adequate amount	Decreased quantity	Scarce saliva, dry mouth	Thick, viscous
Voice and swallowing	Normal tone and quality; normal without difficulty	Slight change, lower voice, discomfort	Thick, rough and dissonant; with difficulty and/or pain	Difficulty in articulating words; almost impossible

Source: Bonassa EMA. Toxicidade Gastrintestinal. In: Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 101-130.

The direct effect is caused by interference of CT on the cell cycle of cells that renew themselves every seven to 14 days. Antineoplastic substances cause destruction of cells that are undergoing active division by interfering in the synthesis of DNA, RNA, and proteins. Epithelial atrophy, destruction of the basal layer of the mucosa and inhibition of cellular replacement occur, causing ulceration that may progress to massive scaling, increasing the likelihood of the development of secondary infections.[5,28,34]

The indirect toxic effect of CT is due to myelosuppression, or suppressed immune response, making the epithelium more susceptible to ulceration, infection, necrosis and bleeding.[33,34] The intensity of oral mucositis is directly associated with a decrease in granulocytes during the Nadir period during antineoplastic treatment, which corresponds to the time elapsed between drug administration and the ocurrence of the lowest hematological.[1,5,34] Expressed in days, the Nadir period typically occurs seven to ten days following administration of the chemotherapeutic agent.

Oral mucositis can be divided in four development phases:[5,33,34]

1. *Inflammatory/vascular phase:* cytokine relese occurs, causing local tissue damage and triggering an immune response.
2. *Epithelial phase:* antineoplastic substances act directly on the epithelial cells of the oral mucosa, resulting in a reduction of cellular replacement, atrophy, and ulceration.
3. *Ulcerative/bacterial phase:* generally occurs between seven to 10 days after CT, concomittantly to neutropenia. It is characterized by tissue erosion and secondary bacterial colonization, leading to a new release of cytokines and, consequently, greater tissue damage.
4. *Healing phase:* resolution of neutropenia occurs, epithelial renovation and proliferation and the reestablishment of the local microbiota.

Treatment

The treatment goal for oral mucositis is the prevention of complications such as secondary infections and bleeding, relief of local pain and discomfort, maintenance of the integrity of the oral mucosa, and adequate caloric intake. Accordingly, the following overall guidelines apply:[1,5,6,14]

- Perform a daily, careful evaluation of the oral cavity of patients undergoing CT, before and after administration of the chemotherapeutic medication.

Table V
Chemotherapy-related dysphagia toxicity scale, according to the Common Toxicity Criteria (CTC), 1982

Grade 0	None
Grade 1	Able to eat regular diet
Grade 2	Requires predominantly pasty, soft, or liquid diet
Grade 3	Requires enteral feeding, Intravenous hydration or hyperalimentation
Grade 4	Complete obstruction (cannot swallow saliva), ulceration with bleeding induced by non-trauma or perforation

Source: Adapted from Dias MCG. Repercussão da terapia nutricional em quimio e radioterapia. In: Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu; 2004, pp. 450-460.

- Emphasize to the patient and the family the importance of maintaining good oral hygiene in the prevention of mucositis-related complications.
- Advise the patient on the most appropriate alternatives for mouthwashes, such as saline solutions of sodium chloride and alkaline solutions containing sodium bicarbonate, and also those that are contraindicated, such as commercial solutions containing alcoholic diluents.
- Advise the patient to avoid smoking.
- Promote local hydration with cacau butter or vaseline-based creams.
- Advise the doctor about any change in the evolution of the mucositis, as worsening may warrant dose reduction or suspension of the chemotherapeutic treatment.
- Relieve pain with the use of topical or systemic anesthetics, according to medical prescriptions.
- Advise the patient to avoid dental treatment during the Nadir period of the antineoplastic substances.
- Inform the patient and family of the possibility of mucositis occurrence and of the resources available to alleviate this side effect.

The nutritional guidelines include:[1,5,6,14,15,16,22]

- Individual dietary adaptation in terms of consistency, flavor, acidity, and temperature.
- Frequent small meals, favoring foods that are rich in proteins and calories.
- Explaining to the patient that palate changes are common and may anticipate the signs and symptoms of mucositis.
- Offering foods that are pasty or semi-liquid in consistency, easy to chew and swallow, with mild flavors and served at room temperature (not overly hot or cold).
- Excluding from the diet any foods that irritate the mucosa, such as salt or seasonings, peppery spices, and acids.
- Ingesting soft foods with purees, creams, and smoothies made with milk and fruit.
- Drinking smoothies and juices through a straw since this makes swallowing easier.
- Encouraging intake of liquids (about two to three liters per day).

Dysphagia

Dysphagia is the difficulty —or even the impossibility— to swallow food normally. When there is pain associated with the process of swallowing, the term odynophagia is used.[35,36,37,38] Some symptoms associated with dysphagia include choking or coughing after meals, a choking sensation, abnormal sensation of food lodged in the back of the throat, and gurgling voice quality.[35,36,37,39] There is no concrete data on the prevalence of dysphagia in patients undergoing CT.

In the patient undergoing CT, dysphagia is characterized by changes in the preparatory, oral, and pharyngeal phases of swallowing. Antineoplastic agents interfere with the cell cycle of the quickly-renewed cells of the GIT, leading to symptoms such as xerostomia, mucositis, dysgeusia and stomatitis, which alter oral and pharyngeal sensitivity, resulting in less stimulation of the swallowing center, with an increase in pharyngeal transit time for food, reduced laryngeal elevation, and laryngeal penetrations or aspirations, among others.[16,25,27,35]

Using the criteria established by the National Cancer Institute, table V presents dysphagia intensity assessments in oncologic patients undergoing antineoplastic treatment.[16]

Treatment

The dietary strategies to facilitate swallowing and prevent aspriation of food should include the following aspects:[5,15,16,35,40,41]

- Adjusting food consistency by individual tolerance.
- Making frequent, small-volume meals, avoid foods in extreme temperatures.
- Excluding irritant foods; increase consumption of foods rich in proteins and calories.
- Maintaining upright posture during and within the 30 minutes after meals to reduce the risk of aspiration; avoid environmental distractions and conversations during the meal.
- Adding thickening agents to food —to avoid aspiration— such as non-fat milk powder, corn starch,

modular carbohydrate supplements, or commercial thickeners containing a modified corn starch-based thickening agent.
- Encouraging the patient to focus on their eating helps to avoid chocking.

Anorexia

Anorexia is the most frequent complication associated with cancer, being present in 24% of patients at diagnosis and reaching 80% in the advanced disease stage.[42,43,44,45] It affects roughly 66% of patients undergoing chemotherapy.[1,5,46] It consists of a loss of appetite, early satiety, a combination of both, or a change in food.[42,44,47,48,49] The effects of anorexia progress rapidly and are difficult to reverse, making early intervention a worthwhile strategy with regards to patient nutritional status.[43,44,48,49,50]

Some antineoplastic medications commonly associated with anorexia are: carboplatin, cytarabine, dacarbazine, fluorouracil, hydroxyureia, methotrexate, and bleomycin sulphate.[1]

The intensity of this side effect is related to several factors, such as: dose and frequency of administrations, overall status of the patient, presence of pain, psychological factors including anxiety, fear, depression, and use of other medications associated with chemotherapeutic treatment.[1,17,51,52]

Virtually all chemotherapeutic agents are associated with anorexia. At effective therapeutic dosage levels, these drugs in general present an acute anorexic effect due to their actions in the central firing zone of the food avoidance chemoreceptor.[34,39] However, food intake can diminish long-term due to symptoms such as nausea and vomiting, food aversions, impaired oral function (mucositis, dysphagia, and xerostomia), dysgeusia and ageusia, gastric irritation and GIT alterations (slow gastric emptying).[5,42,44,47,52,53]

Dysgeusia is one of the symptoms most commonly related to loss of appetite, and consists of a change in varying degrees in taste sensation. It is often described by patients as an unpleasant, characteristically metallic or putrid taste that lingers in the mouth.[54,55,56,57]

The risks arising from medication-induced loss of appetite depend on both the primary toxicity of the substance and on the secondary effects of appetite loss. These include not only weight loss, but also specific nutrient deficiencies.[16,51]

Treatment

Some dietary strategies to reduce the discomfort associated with food intake and increase energetic nutrient consumption include:[5,14,15,16,43,58]

- Reinforcing the first meals of the day, since anorexia is often less intense earlier in the day.
- Eating slowly, having frequent, low-volume meals, and avoiding fluid intake during meals (these measures aim to counter early satiation and gastric bloating which, when associated with loss of appetite, limit dietary intake).
- Avoiding frequent repetitions of foods.
- Avoiding excess fat, because it increases satiety and delays gastric emptying.
- Facilitating the choice of favorite foods.
- High-calorie and high-protein nutritional supplements offer complementation of great value.
- Encouraging oral hygiene before meals to improve the palate.
- Eating whenever hungry.
- Appetite stimulants should be administered according to medical criteria.

Increasing the dietary caloric and protein content is also an important strategy, utilizing the following guidelines:[47]

- *Caloric increase:* fruit jams in yoghurt or milk; condensed milk or honey in fruit salad; starchy foods like potato, yam, and manioc in soups and salads; porridge made with milk and thickener.
- *Protein increase:* parmesan or other cheese in soup; powdered milk added to liquid milk; eggs added to some foods such as soups; omelets enriched with cheese or milk; beef, chicken, or fish stocks in foods like soups, rice, beans; shredded chicken, beef, or fish in salads or sandwiches, juice with milk.

Other important measures include:[5,6,15,16,43,47]

- Meals should be eaten in a quiet place, with good chewing of the food.
- The patient should stay away from the place where the food is prepared so that the odors produced do not interfere with meals.
- Physical exercise, adapted for the tolerance of each patient, should be performed before each meal, if possible, as this may increase appetite.

Conclusion

Nutritional therapy is a fundamental part of the treatment of oncologic patients undergoing chemotherapy, as dietetic prescription, in addition to providing for the patients nutritional needs, should, above all, provide pleasure and comfort.

The nutritionist who works with patients undergoing CT should establish an individualized nutritional treatment plan and schedule the dietary therapeutic approach with periodic reviews, which may minimize symptoms, leading to a reduction of complications, duration of hospital stay, and costs. This approach,

constructed within a multidisciplinary team —and with a central premise of comprehensive care— may represent a significant improvement in patient quality of life.

References

1. Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu; 2004.
2. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JA de AC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutr* 2004; 17 (4): 491-505.
3. Anelli A. Tratamento sistêmico do câncer. In: Kowalsky LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editors. Manual de conduta diagnostica e terapêutica em oncologia. 2. ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002, pp. 100-11.
3. Machado R de CL, Paiva DRS, Rojea Júnior W. Quimioterápicos antineoplásicos. In: Fonseca SM, Machado R de CL, Paiva DR dos S, Almeida EPM, Massunaga VM, Rotia Júnior W, et al, editors. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2000, pp. 7-14.
4. Massunaga VM, Ayoub AC, Frias MAE, Barros MA, Kobayashi RM. Efeitos adversos da quimioterapia: complicações no sistema digestivo. In: Ayoub AC, Farias MAE, Barros MA, Kobayashy RM, editors. Bases de enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Lamar; 2002, pp. 371-84.
5. Bonassa EMA. Toxicidade gastrintestinal. In: Bonassa EMA, Santana TR, editors. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2005, pp. 101-30.
6. Tripton JM, Skeel RT. Reacciones agudas y efectos secundários a corto plazo de los antneoplásicos. In: Skell RT, editor. Quimioterapia del câncer. 5. ed. Madrid: Marben; 2000, pp. 555-73.
7. Tong H, Isenring E, Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer* 2009; 17 (1): 83-90.
8. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009; 17 (3): 279-84.
9. Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Indian Pediatr* 2010; 47 (2): 149-55.
10. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn JH, Ballatori E et al. Guideline update for mascc and esmo in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (5): 232-43.
11. Fonseca SM, Almeida EPM, Massunaga VM. Protocolo de intervenção de enfermagem frente às reações adversas aos quimioterápicos antineoplásicos. In: Fonseca SM, Machado R de CL, Paiva DR dos S, Almeida EPM, Massunaga VM, Rotia Júnior W, et al, editors. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2000, pp. 27-54.
12. Cabezos PA, Vera G, Martín-Fontelles MI, Fernández-Pujol R, Abalo R. Cisplatin-induced gastrointestinal dysmotility is aggravated after chronic administration in the rat. Comparison with pica. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 (7): 797-805.
13. Dzink C. Toxicidade da quimioterapia. In: Forones NM, Jesus-Gargia Filho R, Tadokoro H, Freire CAR, editors. Oncologia: guia de medicina ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Manole; 2005, pp. 423-33.
14. Ministério da Saúde (BR). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
15. Dias MCG. Repercussão da terapia nutricional em quimio e radioterapia. In: Waitzberg DL, editor. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Atheneu; 2004, pp. 450-60.
16. Corrêa PH, Shibuya E. Administração da terapia nutricional em cuidados paliativos. *Rev Brás Cancerolog* 2007; 53 (3): 317-23.
17. Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24 (2): 133-41.
18. Dos Santos HS. Terapêutica nutricional para constipação intestinal em pacientes oncológicos com doenças avançada em uso de opiácios: revisão. *Rev Bras Cancerolog* 2002; 48 (2): 263-9.
19. Machado WM, Capelari SM. Avaliação da eficácia e do grau de adesão ao uso prolongado de fibra dietética no tratamento da constipação intestinal funcional. *Rev Nutr* 2010; 23 (2): 231-238.
20. Cope DG. Management of chemotherapy-induced diarrhea and constipation. *Nurs Clin North Am* 2001; 36 (4): 695-707.
21. Beyer PL. Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. In: Mahan LK, Escott-stump S, editors. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 12. ed. São Paulo: Roca, 2010, pp. 654-772.
22. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 111-121.
23. Depaola DP, Faine MP, Palmer CA. Nutrição em relação à odontologia. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. Vol. 2. São Paulo: Manole; 2003, pp. 1175-202.
24. Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teiceira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010; 15 (1): 1085-1094.
25. Rhodus NL. Management of oral complications from radiation and chemotherapy. *Northwest Dent* 2010; 89 (1): 39-42.
26. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral e maxilofacial. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
27. Epstein SB, Shubert MM. Oral mucositis in cancer patients. In: Loesesr JD, editor. Bonica's Management of Pain. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 730-8.
28. Dodd M. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31 (4): 5-11.
29. Vieira ACF, Lopes FF. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *R Ci Méd Biol* 2006; 5 (3): 268-274.
30. Santos PSS, Messaggi NA, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO* 2009; 57 (3): 339-344.
31. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. *Revista facultad de odontología universidad de Antioquia* 2007; 18 (2): 84-92.
32. Volpato LER, Volpato MCPF, Castro PHS, Oliveira RC, Machado MAAM. The use of low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *Applied Cancer Research* 2009; 29 (3): 106-111.
33. Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral. Mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev Odonto Ciênc* 2009; 24 (3): 309-314.
34. Reming CR, Romero C. Terapia nutricional para distúrbios neurológicos. In: Mahan LK, Escott-stump S, editors. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 11. ed. São Paulo: Roca; 2005, pp. 1032-1067.
35. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P et al. Diagnosis and Management of Oropharyngeal Dysphagia and Its Nutritional and Respiratory Complications in the Elderly. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; 2011: 1-13.
36. Mertl-Rötzer M. Dysphagia-epidemiology, diagnostics, therapy and nutrition-management. *Laryngorhinootologie* 2009; 88 (4): 259-68.
37. Lazarus CL. Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17 (3): 172-178.
38. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (3): 772-8.
39. Schattner M, Shike M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins

RJ, editors. Nutrição moderna na saúde e na doença. 10 ed. São Paulo: Manole; 2009, pp. 1382-1407.
40. Vivanti AP, Campbell KL, Suter MS, Hannan-Jones MT, Hulcombe JA. Contribution of thickened drinks, food and enteral and parenteral fluids to fluid intake in hospitalised patients with dysphagia. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22 (2): 148-55.
41. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52 (1): 59-77.
42. Goebel M. Anorexia-cachexia syndrome in advanced cancer. *J Palliat Med* 2010; 13 (5): 627-8.
43. Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer* 2010; 18 (2): 265-72.
44. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr* 2006; 19 (5): 611-621.
45. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 10-6.
46. Malzyner A, Caponeiro R. Consequências nutricionais do tratamento quimioterápico. In: Waitzberg DL, editor. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu; 2004, pp. 399-406.
47. Walz DA. Cancer-related anorexia-cachexia syndrome. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14 (3): 283-7.
48. Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26 (2): 146-51.
49. Kent-Smith l, Martins C. Técnica de adequação da dieta oral e suplementos na intolerância alimentar. In: Waitzberg DL, editor. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu, 2004, pp. 514-8.
50. Utermohlen V. Interações entre dieta, nutrição e fármacos. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. Vol. 2. São Paulo: Manole; 2003, pp. 1735-59.
51. Bennani-Baiti N, Walsh D. What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *J R Coll Physicians Edinb* 2009; 39 (3): 257-62.
52. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 4-9.
53. Farmer MN, Raddin RS, Roberts JD. The Relationship Between Taste, Olfaction, and Nutrition in the Cancer Population. *J Support Oncol* 2009; 7 (2): 70-72.
54. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010; 9 (15): 1-6.
55. Steinbach S, Hummel T, Bohner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Taste and Smell Changes in Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer or Gynecologic Malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (11): 1899-1904.
56. Sugawara S, Takimoto N, Iida A, Mori K, Sugiura M, Yamamura K et al. Incidence of taste disorder associated with cancer patients undergoing chemotherapy on an ambulatory basis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36 (11): 1871-6.
57. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 27-36.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):76-89
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular

M. Quiñones[1], M. Miguel[2] y A. Aleixandre[1]

[1]Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. [2]Instituto de Investigación en Ciencias de Alimentación (CIAL, CSIC-UAM). Madrid. España.

Resumen

En los últimos años numerosos estudios han avalado los efectos beneficiosos de la ingesta de polifenoles sobre la salud, especialmente sobre el sistema cardiovascular. Esto es importante, porque las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Los efectos de los polifenoles son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes. Estos compuestos presentan efectos vasodilatadores, son capaces además de mejorar el perfil lipídico y atenúan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Presentan claros efectos antiinflamatorios y estos compuestos son a su vez capaces de modular los procesos de apoptosis en el endotelio vascular. Esta revisión define desde el punto de vista estructural, los distintos grupos de polifenoles que pueden formarse en los vegetales y actualiza los conocimientos sobre su biodisponibilidad. En ella se recopilan asimismo algunos de los estudios recientes que establecen sus propiedades beneficiosas a nivel cardiovascular.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:76-89)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5418

Palabras clave: *Enfermedad cardiovascular. Polifenoles. Salud.*

THE POLYPHENOLS, NATURALLY OCCURRING COMPOUNDS WITH BENEFICIAL EFFECTS ON CARDIOVASCULAR DISEASE

Abstract

In recent years, a number of studies have endorsed the beneficial effects of polyphenols intake on health, especially on the cardiovascular system. This is important since cardiovascular diseases are the main death cause worldwide. The effects of polyphenols are mainly due to their antioxidant properties. These compounds present vasodilating effects, and they can improve the lipid profile and lessen the oxidation of low-density lipoproteins (LDL). They show clear antiinflammatory effects and they can modulate the apoptotic pathways in the vascular endothelium. This review defines from the structural viewpoint the different groups of polyphenols that may occur in vegetables, and updates the knowledge on their bioavailability. Some of the recent studies establishing their beneficial properties at a cardiovascular level are also included.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:76-89)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5418

Key words: Cardiovascular disease. Polyphenols. Health.

Abreviaturas

Ca^{++}: Catión calcio.
CoA: Coenzima A.
COX: Ciclooxigenasa.
ECA: Enzima convertidora de angiotensina.
eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial.
GMP_C: Guanosín monofosfato cíclico.
HClO: Ácido hipocloroso.
HDL: Lipoproteína de alta densidad.
H_2O_2: Peróxido de hidrógeno.
iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible.
K^+: Catión potasio.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
LPO: Lipooxigenasa.
MDA: Malonildialdehído
NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.
NO: Óxido nítrico.
NOS: Óxido nítrico sintasa.
O_2^-: Anión superóxido.
PDE: Fosfodiesterasa.
PDE5A1: Fosfodiesterasa 5 A1.
PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PGI_2: Prostaciclina.
ROS: Especies reactivas de oxígeno.
TNFα: Factor de necrosis tumoral-α.
TXA_2: Tromboxano A_2.

Correspondencia: Marta Miguel.
Instituto de Investigación en Ciencias de Alimentación
(CIAL, CSIC-UAM)
C/ Nicolás Cabrera, 9.
28049 Madrid. España.
E-mail: marta.miguel@csic.es

Recibido: 27-VI-2011.
1.ª Revisión: 22-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Según datos publicados en septiembre de 2009, por la Organización Mundial de la Salud, en 2005 murieron 17,5 millones de personas como consecuencia de la enfermedad cardiovascular, lo cual representa un 30 % de todas las muertes registradas a nivel mundial. Se calcula que en 2015 morirán cerca de 20 millones de personas al año en el mundo por enfermedad cardiovascular.

Los compuestos fenólicos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal. En los últimos años se ha demostrado que una dieta rica en polifenoles vegetales puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares[1,2].

La capacidad de los polifenoles para modular la actividad de diferentes enzimas, y para interferir consecuentemente en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos, que les permiten participar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción. Sus propiedades antioxidantes justifican muchos de sus efectos beneficiosos. Esta revisión presenta información sobre el origen, la estructura y la distribución de los polifenoles. Se incluyen en ella algunos de los datos actuales sobre la biodisponibilidad de estos compuestos, y se recopilan los estudios más recientes que avalan los efectos beneficiosos de los mismos a nivel cardiovascular. Asimismo, se detallan algunos de los mecanismos que pueden justificar tales efectos.

Origen, estructura y distribución de los polifenoles

En la naturaleza existe una amplia variedad de compuestos que presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos. Estos compuestos podemos denominarlos polifenoles. Se originan principalmente en las plantas, que los sintetizan en gran cantidad, como producto de su metabolismo secundario. Algunos son indispensables para las funciones fisiológicas vegetales. Otros participan en funciones de defensa ante situaciones de estrés y estímulos diversos (hídrico, luminoso, etc.).

Existen varias clases y subclases de polifenoles que se definen en función del número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los principales grupos de polifenoles son: ácidos fenólicos (derivados del ácido hidroxibenzoico o del ácido hidroxicinámico), estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides (fig. 1).

La biosíntesis de los polifenoles como producto del metabolismo secundario de las plantas tiene lugar a través de dos importantes rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos[3]. La ruta del ácido siquímico proporciona la síntesis de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina), y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos y derivados del fenilpropano). La ruta de los poliacetatos proporciona las quinonas y las xantonas.

La ruta del ácido siquímico es dependiente de la luz. Se inicia en los plastos por condensación de dos productos típicamente fotosintéticos, la eritrosa-4-fostato, procedente de la vía de las pentosas fosfato, y el fosfoenolpiruvato, originario de la glucólisis. Tras diversas modificaciones, se obtiene el ácido siquímico, del que derivan directamente algunos fenoles. La vía del ácido siquímico puede continuar con la adhesión de una segunda molécula de fosfoenolpiruvato, dando lugar a la fenilalanina, un aminoácido esencial propio del metabolismo primario de las plantas. La fenilalanina entra a formar parte del metabolismo secundario por acción de la enzima fenilalanina amonioliasa, que cataliza la eliminación de un grupo amonio, transformando

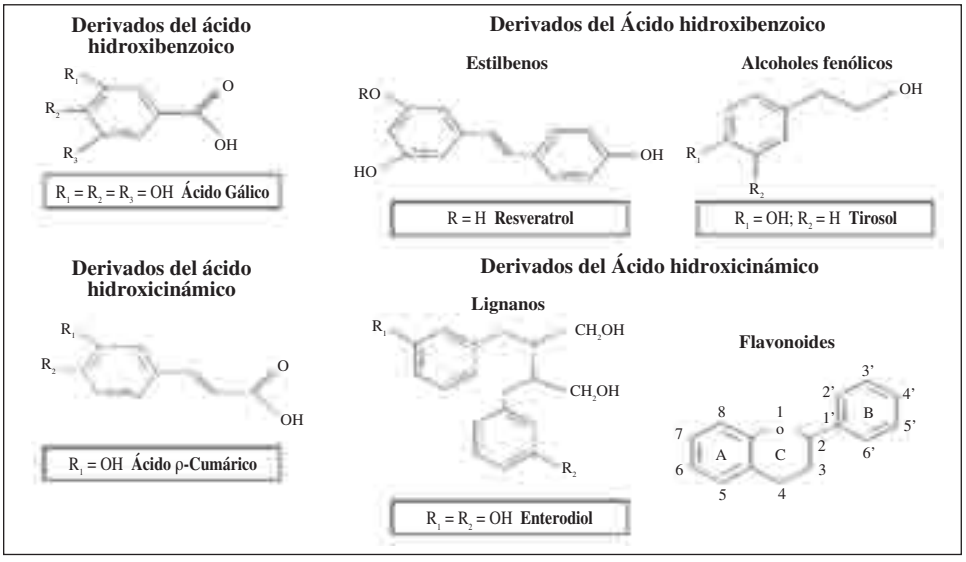


Fig. 1.—Núcleo estructural de los principales grupos de polifenoles. Se señalan los sustituyentes que corresponden a la estructura concreta de algunos compuestos. Se numeran los átomos de carbono del núcleo estructural de los flavonoides. En la figura 3 se presentarán asimismo los distintos núcleos estructurales de los flavonoides que derivan del núcleo principal que aparece en esta figura.

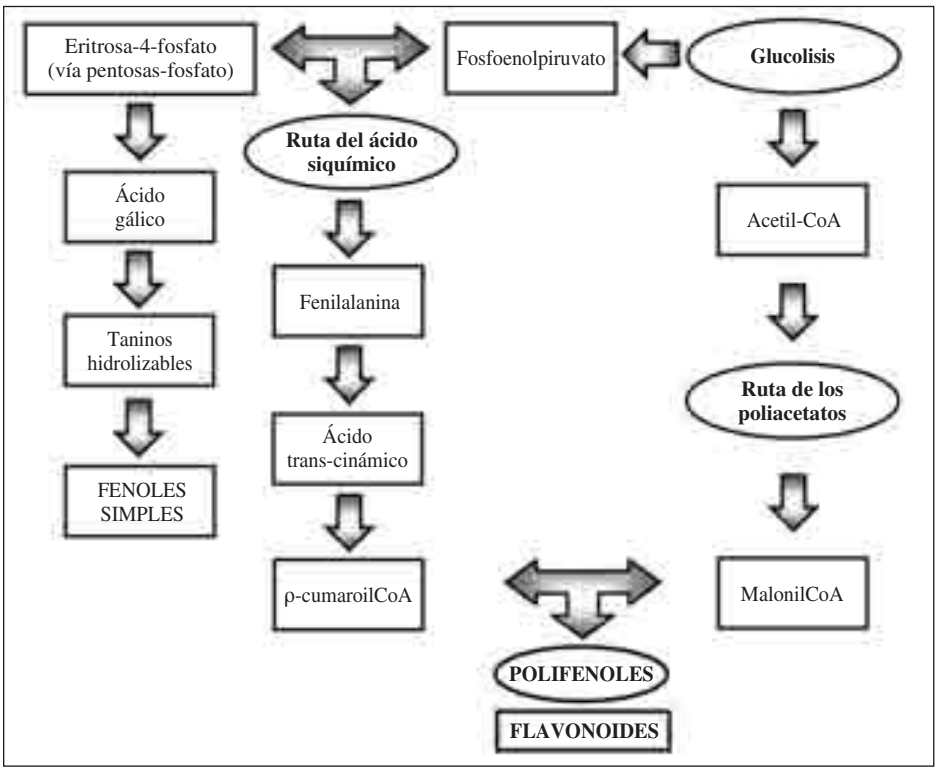


Fig. 2.—Esquema de la ruta biosintética de los polifenoles en las plantas. CoA = Coenzima A.

la fenilalanina en el ácido trans-cinámico. Posteriormente, el ácido trans-cinámico se transforma en ácido r-cumárico por incorporación de un grupo hidroxilo a nivel del anillo aromático. La acción de una Coenzima A (CoA), la CoA-ligasa, transforma el ácido ρ-cumárico en ρ-cumaroilCoA, que es el precursor activo de la mayoría de los fenoles de origen vegetal.

La ruta de los poliacetatos comienza a partir de una molécula inicial de acetilCoA, y a través de una serie de condensaciones se originan los poliacetatos. Por reducción de los poliacetatos se forman los ácidos grasos, y por ciclación posterior se forman una gran variedad de compuestos aromáticos, como las quinonas y otros metabolitos que se generan a través de rutas mixtas. Las rutas mixtas combinan precursores tanto de la vía del ácido siquímico como de la ruta de los poliacetatos. Este es el caso de un importante grupo de moléculas biológicamente activas, denominadas genéricamente flavonoides (fig. 2).

Los flavonoides, nombre que deriva del latín "flavus", cuyo significado es "amarillo", constituyen la subclase de polifenoles más abundante dentro del reino vegetal. El científico húngaro Albert Szent-Györgyi, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1937, los descubrió en el siglo pasado cuando aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina, y demostró que su consumo regulaba la permeabilidad de los capilares. A la citrina y a los compuestos afines los denominó "vitamina P" (por permeabilidad). Posteriormente, también observó que estos compuestos poseían propiedades similares a la vitamina C. Mejoraban la absorción de esta vitamina y la protegían de la oxidación, y por ello también se denominaron *vitamina* C_2[4]. Sin embargo, no se pudo confirmar que los flavonoides fueran vitaminas, y ambas denominaciones se abandonaron alrededor de 1950[5].

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C_6-C_3-$C_{6'}$), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico. Los átomos de carbono individuales de los anillos A, B y C se numeran mediante un sistema que utiliza números ordinarios para los anillos A y C, y números primos para el anillo B. De los tres anillos, el A se biosintetiza a través de la ruta de los poliacetatos, y el anillo B junto con la unidad C3 proceden de la ruta del ácido siquímico (fig. 3). Todos los flavonoides son estructuras hidroxiladas en sus anillos aromáticos, y son por lo tanto estructuras polifenólicas.

Los flavonoides se encuentran mayoritariamente como glucósidos, pero también pueden aparecer en forma libre (también llamados agliconas flavonoides). Además, se pueden presentar como sulfatos, dímeros ó polímeros. Los glucósidos se pueden encontrar de dos formas: como O-glucósidos con los carbohidratos ligados a través de átomos de oxígeno (enlace hemiacetal), o como C-glucósidos con los carbohidratos ligados a través de enlaces carbono-carbono. De todas estas formas naturales, los O-glucósidos son los mayoritarios.

Existen varios subgrupos de flavonoides. La clasificación de estos compuestos se hace en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico (anillo C) y

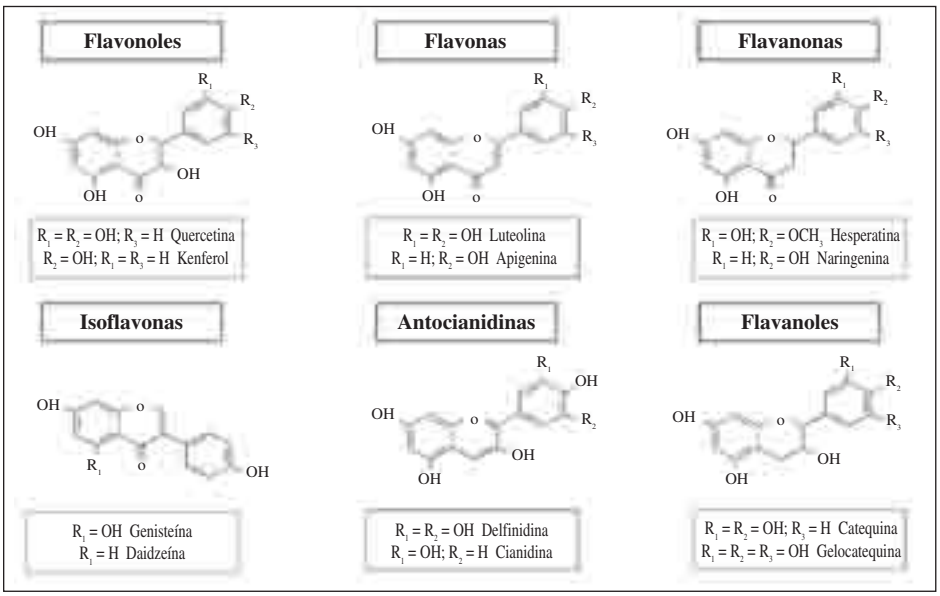


Fig. 3.—Núcleo estructural de los principales grupos de flavonoides. Se señalan ejemplos de algunos compuestos que son característicos de cada grupo.

de la posición del anillo B. Dentro de cada familia existen una gran variedad de compuestos, que se diferencian entre sí por el número y la posición de los grupos hidroxilos, y por los distintos grupos funcionales que pueden presentar (metilos, azúcares, ácidos orgánicos). Los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonoles, flavonas, flavanonas (dihidroflavonas), isoflavonas, antocianidinas y flavanoles[6] (fig. 3).

Flavonoles

Se caracterizan por poseer un grupo ceto en el carbono C_4 y una insaturación entre los carbonos C_2 y C_3. Poseen además un grupo hidroxilo adicional en el carbono C_3. Representan el grupo más ubicuo de polifenoles presente en los alimentos. La quercetina es el compuesto más representativo. Las principales fuentes de flavonoles son las verduras y las frutas. El té y el vino son también alimentos ricos en flavonoles. La biosíntesis de flavonoles es un proceso fotosintético. Por ello, estos compuestos se localizan principalmente en el tejido externo y aéreo de la planta. La distribución y la concentración de los flavonoles puede ser distinta incluso en frutas procedentes de la misma planta; esto se debe a que la localización de los frutos condiciona la exposición al sol.

Flavonas

Poseen un grupo ceto en el carbono C_4 y una insaturación entre los carbonos C_2 y C_3. Son los flavonoides menos abundantes en los alimentos. Perejil y apio representan la única fuente comestible de flavonas. La piel de las frutas también posee grandes cantidades de flavonas polimetoxiladas.

Flavanonas

Son análogos de las flavonas con el anillo C saturado. Se glucosilan principalmente por la unión de un disacárido en el carbono C_7. Constituyen un grupo minoritario en los alimentos. Las flavanonas aparecen a altas concentraciones en cítricos y en tomates, y también se encuentran en ciertas plantas aromáticas como la menta. Las flavanonas se localizan mayoritariamente en las partes sólidas de la fruta, en particular en el albedo (membranas que separan los segmentos de las frutas). Por ello, su concentración es hasta cinco veces mayor en la fruta que en los zumos.

Isoflavonas

Poseen un anillo bencénico lateral en posición C_3. Su estructura recuerda a la de los estrógenos. Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C_7 y C_4, al igual que sucede en la estructura molecular de la hormona estriol (uno de los tres estrógenos mayoritarios junto al estradiol y la estrona). En realidad, las isoflavonas se pueden unir a receptores de estrógenos, y por ello se clasifican como fitoestrógenos. Se pueden presentar como agliconas, o a menudo conjugadas con glucosa, pero son termosensibles y pueden hidrolizarse durante su procesamiento industrial y durante su conservación. Se presentan casi exclusivamente en plantas leguminosas, siendo la soja y sus derivados la principal fuente de isoflavonas.

Antocianidinas

Son compuestos hidrosolubles, y constituyen uno de los grupos más importantes de pigmentos vegetales. Se

encuentran principalmente como heterósidos con los tres anillos de su estructura conjugados. La glucosilación ocurre principalmente en la posición 3 del anillo C ó en las posiciones 5 y 7 del anillo A. También es posible la glucosilación de las posiciones 3', 4' y 5' del anillo B, aunque esta glucosilación aparece con menos frecuencia. Las antocianidinas están ampliamente distribuidas en la dieta humana. Se pueden encontrar en ciertas variedades de cereales, en el vino tinto y en algunos vegetales, aunque aparecen mayoritariamente en las frutas.

Flavanoles

Poseen el anillo C saturado y un grupo hidroxilo en el carbono C_3. Pueden aparecer como monómeros o como polímeros con distintos grados de polimerización. A diferencia de otros grupos de flavonoides, sus combinaciones de tipo heterosídico (entre el grupo reductor del azúcar y un grupo tiol) son poco habituales. Los flavanoles más representativos en los alimentos son de tipo flavan-3-ol, y estos pueden aparecer como monómeros (catequinas), como dímeros condensados entre sí y como oligómeros (procianidinas), o bién pueden aparecer como polímeros (proantocianidinas o taninos condensados). Epicatequina y catequina son los compuestos mayoritarios en frutas. Las catequinas también se encuentran en el vino y en el chocolate, que son las fuentes mayoritarias. En cambio, galocatequina, epigalocatequina y epigalocatequina galato aparecen principalmente en el té[7]**.** Es bastante complejo valorar el contenido de proantocianidinas en los alimentos, debido a que poseen un amplio rango estructural y pesos moleculares muy variables[8]. Los datos mayoritarios disponibles, en cuanto a la caracterización de estos compuestos, hacen referencia principalmente a dímeros y trímeros de catequinas, que representan las formas mayoritarias[9]. Aún así, en los últimos años, se están desarrollando nuevas técnicas de análisis, que conlleva a una mejor caracterización de todos estos compuestos[10].

Los flavonoides son pigmentos ampliamente distribuidos en el reino vegetal, mayoritariamente en angiospermas, aunque de forma minoritaria también se encuentran en hongos y algas. Pueden localizarse en distintas zonas de la planta, aunque principalmente aparecen en las partes aéreas. Son compuestos necesarios para el desarrollo fisiológico de los vegetales, y se ubican en la membrana del tilacoide de los cloroplastos. Estas sustancias participan en la vía de expresión de dos enzimas multigénicas, la fenilalanina amonio liasa y la chalcona sintasa, que son enzimas importantes en el proceso de pigmentación de los vegetales. Además, los flavonoides juegan un papel importante en los sistemas de defensa frente a agentes agresores externos. Los flavonoides también pueden actuar como señalizadores químicos, y pueden ejercer distintos efectos directos o indirectos sobre determinadas enzimas que afectan a la fisiología y el metabolismo de los vegetales.

Algunos polifenoles son específicos de determinados alimentos (flavanonas en cítricos, isoflavonas en soja). Otros, como la quercetina, se pueden encontrar en un gran número de plantas (frutas, vegetales, cereales, leguminosas, té, vino, etc.). Generalmente, los alimentos contienen una mezcla compleja de polifenoles. Además, numerosos factores medioambientales como la luz, el grado de madurez o el grado de conservación, pueden afectar al contenido total de polifenoles. El clima (exposición al sol, precipitaciones, etc.) o factores agronómicos (diferentes tipos de cultivos, producción de fruta por el árbol, etc.) juegan un papel fundamental. La exposición a la luz es, en particular, uno de los principales condicionantes para determinar el contenido de la mayoría de los polifenoles. El grado de conservación puede también determinar el contenido en polifenoles fácilmente oxidables, permitiendo la formación de más o menos sustancias polimerizadas que afectan al color y a las características organolépticas de los alimentos. La conservación en frío, sin embargo, no afecta al contenido de polifenoles[11]. El contenido de polifenoles en los alimentos está también influenciado por los métodos culinarios de preparación; así, el contenido de polifenoles de las frutas y de los vegetales pueden disminuir por el simple hecho de pelar estos alimentos, ya que estas sustancias están a menudo presentes en altas concentraciones en las partes externas de los mismos. La cocción de los alimentos puede disminuir hasta un 75% el contenido inicial de polifenoles[11].

El contenido cualitativo y cuantitativo de polifenoles es diferente en cada especie vegetal. Entre las plantas con alto contenido en polifenoles se encuentran el cacao *(Theobroma cacao)*, la uva *(Vitis vinifera)*, el té *(Camelia sinensis)*, la manzana *(Malus domestica)* y diversas bayas. Así pues, las fuentes mayoritarias de polifenoles en la dieta humana son principalmente las frutas, el té, el vino y el chocolate. En el cacao los flavanoles, están principalmente en forma de epicatequinas, catequinas y procianidinas. El vino es rico en catequinas y procianidinas, y en el té los flavanoles se encuentran fundamentalmente como derivados de galatos[12-14].

Biodisponibilidad de los polifenoles

La definición de biodisponibilidad más comúnmente aceptada hace referencia a "la proporción de nutrientes que se digieren, se absorben y se metabolizan a través de las rutas metabólicas habituales de asimilación"[15]. Es importante conocer la cantidad total de polifenoles que está presente en un alimento o ingrediente alimentario, pero, teniendo en cuenta la definición anterior de biodisponibilidad, es más importante conocer la cantidad de polifenoles que es biodisponible, dentro del contenido total de un alimento[15].

El concepto de biodisponibilidad cobra una gran importancia, dado que los polifenoles más abundantes no siempre son los más activos en el organismo, ya sea porque tienen una menor actividad intrínseca, su absorción en el intestino es baja, son altamente metabolizados o se excretan rápidamente. En general, el metabolismo de los polifenoles se produce a través de una secuencia de reacciones común para todos ellos, que es similar a la detoxificación metabólica que sufren muchos xenobióticos para reducir su potencial efecto citotóxico, incrementar su hidrofilicidad y facilitar su eliminación urinaria o biliar[6].

La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos como ésteres, glucósidos o polímeros, formas que no se pueden absorber. En realidad, en los alimentos, prácticamente todos los flavonoides, excepto los flavanoles, presentan formas glucosiladas. El destino de los glucósidos en el estómago aún no está claro. La mayoría de los glucósidos resisten probablemente la hidrólisis ácida del estómago y llegan intactos al intestino. Estas sustancias deben hidrolizarse por enzimas intestinales como la β-glucosidasa y la lactasa-florizin hidrolasa, o deben ser degradadas por la microflora del colon antes de poder asimilarse[16,17].

Durante el proceso de absorción, los polifenoles sufren, por tanto, diversas modificaciones. De hecho, estos compuestos se conjugan en las células del intestino y posteriormente sufren procesos de metilación, sulfatación y/o glucuronidación en el hígado. Como consecuencia de estos procesos, las formas que se encuentran en el plasma y en los tejidos son muy distintas de las que están presentes en los alimentos, y esto dificulta la tarea de identificación de los metabolitos y la evaluación de su actividad biológica[18,19]. Los principales objetivos de los estudios de biodisponibilidad son, en realidad, determinar cuales son los polifenoles que mejor se absorben, valorar que polifenoles dan lugar a metabolitos activos, y caracterizar la actividad biológica de estos metabolitos.

La estructura química de los polifenoles, más que su concentración, determina el rango de absorción y la naturaleza de los metabolitos circulantes en el plasma. La glucosilación afecta al grado de absorción de estos compuestos, y los polifenoles más comunes de nuestra dieta, no son necesariamente los que producen una mayor concentración de metabolitos activos en los tejidos diana[17].

Para estudiar indirectamente la biodisponibilidad de los polifenoles se puede evaluar el incremento en la capacidad antioxidante del plasma tras el consumo de alimentos ricos en estos compuestos[20]. Para realizar estudios directos de biodisponibilidad, se puede medir la concentración del compuesto en el plasma y en la orina tras la ingestión de alimentos con cantidades conocidas, de los polifenoles que se quieren analizar[21].

Uno de los polifenoles más estudiado es la quercetina. Estudios experimentales en ratas, han demostrado que la quercetina puede absorberse a nivel gástrico, pero sus glucósidos no se absorben a este nivel[22]. La glucosilación de la quercetina facilita, sin embargo, su absorción a nivel intestinal. Allí los glucósidos de quercetina se absorben mejor que su propia aglicona[23]. Se ha sugerido que los glucósidos pueden ser transportados al interior del enterocito, por un transportador de glucosa dependiente de sodio[24] y el glucósido se hidrolizaría después por una β-glucosidasa citosólica[25]. El metabolismo de la quercetina en humanos se ha caracterizado extensamente. En muestras de plasma de voluntarios que recibieron quercetina por vía oral, se encontraron formas conjugadas de quercetina distintas a las administradas[26].

En estudios realizados en ratas, las antocianinas también pueden absorberse en el estómago[27]. Las proantocianidinas difieren del resto de polifenoles en su estructura polimérica, que les confiere un alto peso molecular. Su peso molecular limita su absorción en el intestino delgado; sobre todo cuando se trata de compuestos con estructura superior a trímeros[28].

Sabemos, por tanto, que una vez absorbidos, los polifenoles están sujetos a procesos de detoxificación metabólica, que incluyen distintas modificaciones como metilación, sulfatación y glucuronidación. Estos procesos aumentan la hidrofilicidad del compuesto y facilitan su excreción por vía urinaria o biliar. La frecuencia de estas modificaciones está condicionada por la naturaleza y la dosis de polifenol ingerida. El balance entre sulfatación y glucuronidación de los polifenoles varía en función de la especie y el sexo[29]. Es importante identificar la posición de los grupos conjugados sobre la estructura polifenólica, ya que estas modificaciones pueden afectar a sus propiedades biológicas[30].

Los metabolitos circulantes se pueden unir a proteínas del plasma; principalmente a la albúmina. La afinidad de los polifenoles a la albúmina varía en función de su estructura química[31,32]. La capacidad de unión a la albúmina puede determinar la presencia del metabolito en células y tejidos. Sin embargo, está poco claro si sus efectos biológicos están mediados por la unión a albúmina, como se ha demostrado para la quercetina[33]. Un estudio reciente, ha demostrado que la unión de los flavonoides a la albúmina sérica, puede modularse por componentes del plasma. Más concretamente, se ha demostrado la posible participación de los ácidos grasos, en la modulación por inhibición alostérica, en la unión de los flavonoides a la albúmina en humanos, y de alguna forma esta inhibición podría interferir en sus efectos biológicos[34].

La concentración de polifenoles en el plasma es muy variable; depende principalmente de su estructura química y de su fuente de origen, y es necesario ingerir estos compuestos de forma reiterada a lo largo del tiempo para mantener sus concentraciones elevadas en el plasma[35]. La concentración de los flavonoides intactos en el plasma no suele ser superior a 1 μM, mientras que en el caso de los metabolitos es de aproximadamente 10 μM[6]. Estudios realizados en humanos han señalado que la concentración de polifenoles en plasma

no está directamente relacionada con la concentración de polifenoles en los tejidos. Además, la distribución entre plasma y tejidos difiere para los distintos tipos de polifenoles[36]. Por lo tanto, puede ser incluso más importante determinar la concentración de polifenoles en los tejidos que conocer su concentración en el plasma. Principalmente, los polifenoles se encuentran en aquellos tejidos donde se han metabolizado (tejido hepático, estomacal, intestinal, colónico y nefrítico[37-39]), pero además también pueden acumularse en tejidos dianas específicos, como el tejido pulmonar, el pancreático, el cerebral, el cardiaco y el tejido esplénico[40,41].

Los polifenoles que no se pueden absorber en el intestino delgado alcanzan el colon, y allí la microflora hidroliza glucósidos en agliconas y metaboliza masivamente las agliconas en distintos ácidos aromáticos[42]. Las agliconas se hidrolizan por apertura del anillo heterocíclico en diferentes puntos, dependiendo de su estructura química, y además se pueden liberar diferentes ácidos que se metabolizan hasta generar ácido benzoico. La microflora del colon genera en ocasiones metabolitos activos específicos, como el equol, enterolactona y enterodiol. El equol parece que tiene propiedades fitoestrogénicas que son aún mayores, que los compuestos originales de la isoflavona[43] y la enterolactona y el enterodiol, producidos a partir de la linaza (semilla del lino), presentan efectos agonistas ó antagonistas sobre los estrógenos[44].

Los polifenoles y sus derivados se excretan por vía urinaria o por vía biliar. Diversos estudios han demostrado que el contenido de polifenoles no modificados presentes en la orina, varía según se trate de unos compuestos fenólicos u otros. La cantidad total de metabolitos excretados en orina puede correlacionarse, sin embargo, con la máxima concentración en el plasma. Las concentraciones halladas en la orina son de 0,5-6% para algunas catequinas del té[45], de 2-10% para las catequinas del vino[46] y de hasta un 30% para la epicatequina del cacao[47].

Propiedades beneficiosas de los polifenoles a nivel cardiovascular

Numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los polifenoles[1,2,3,48,49]. Estos efectos son fundamentalmente consecuencia de sus propiedades antioxidantes que pueden usualmente justificar sus acciones vasodilatadoras y vasoprotectoras, así como sus acciones antitrombóticas, antilipémicas, antiateroscleróticas, antiinflamatorias y antiapoptóticas.

Los polifenoles son, en realidad, los principales antioxidantes de la dieta, y su ingesta es 10 veces superior a la de la vitamina C, y 100 veces superior a la de la vitamina E o los carotenoides[50]. Algunos alimentos sabemos que destacan por su alto contenido en polifenoles. Entre ellos el té, el vino y el cacao. Los polifenoles contenidos en estos alimentos son altamente efectivos como defensa antioxidante[51]. Flavonoides como la

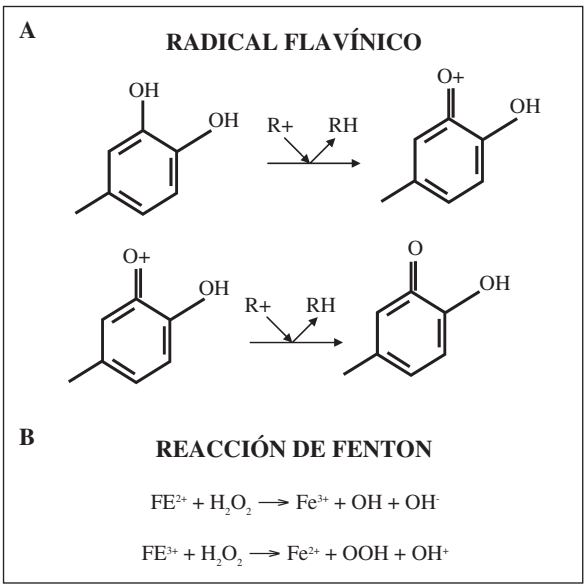


Fig. 4.—Formación del radical flavínico por la captura de radicales libres por los polifenoles (A). Reacción de Fenton (B).

catequina o la quercetina pueden directamente neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS), como el O_2^-, el H_2O_2[52] o el HClO[53]. La quercetina y la miricetina, seguidas por el kenferol, son los flavonoides que poseen mayor actividad neutralizadora de radicales libres. El grupo fenólico que poseen puede actuar directamente capturando electrones desapareados de las ROS, y genera así especies menos reactivas[54]. Los flavonoides actúan fundamentalmente como tampones, y capturan radicales libres para generar el radical flavínico, mucho menos reactivo, ya que en él los electrones desapareados están más deslocalizados (fig. 4). Además, flavonoles como la quercetina pueden quelar iones metálicos de transición como el hierro o el cobre, evitando así la formación de las ROS producidas por la reacción de Fenton[55] (fig. 4).

Los polifenoles también pueden interferir con los sistemas de detoxificación celular, como la superóxido dismutasa, la catalasa o la glutation peroxidasa[56]. Además, estos compuestos pueden inhibir enzimas generadoras de ROS, como la xantina oxidasa y la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa[57,58]. Los polifenoles del té muestran una fuerte capacidad antioxidante *in vitro,* y su efecto es hasta 5 veces más efectivo que el de la vitamina C o la vitamina E[59]. Recientemente, se ha observado que el flavonoide epigallocatequina galato, procedente del té, puede regular la producción de ROS, modulando la actividad del glutation y de la enzima citocromo P450[60]. El vino también es rico en polifenoles antioxidantes, principalmente ácidos fenólicos, resveratrol, flavonoles, flavanoles, procianidinas y antocianinas[61]. El cacao es uno de los alimentos que mayor cantidad de flavonoides contiene, principalmente epicatequina y catequina[62]. El estudio del cacao y sus derivados ha suscitado actualmente gran interés entre los científicos, pues, por su

elevado poder antioxidante, hoy día el cacao puede considerarse un buen candidato para su uso como alimento funcional en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y patologías asociadas al estrés oxidativo.

Como consecuencia de su acción antioxidante, los polifenoles poseen efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos[1,63-65]. Además de las propiedades vasodilatadoras que favorecen el control del tono arterial, se han descrito otras propiedades de los flavonoides que favorecen también su efecto cardioprotector. Los polifenoles poseen efectos antilipémicos y antiaterogénicos[66,67,68]. Habría además que señalar, que algunos estudios han demostrado que estos compuestos también pueden inhibir la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y la inhibición de esta enzima justificaría también sus efectos vasodilatadores y cardioprotectores[69,70]. A continuación comentaremos más detalladamente algunos de los estudios que han demostrado todos estos efectos.

Efectos vasodilatadores

La homeostasis vascular se consigue gracias a una producción y una biodisponibilidad adecuada del NO. Este mediador juega un papel fundamental en la regulación del tono vascular. Varios estudios realizados en anillos de aorta o en arterias mesentéricas de ratas, muestran que los compuestos polifenólicos presentes en el vino tinto pueden inducir relajación endotelio-dependiente[71,72]. Se ha descrito que este efecto está principalmente mediado por la producción de NO[73,74]. En algún caso se ha descrito que los polifenoles modulan la producción de NO en células endoteliales a través de un mecanismo dependiente del calcio extracelular[75]. El resveratrol y la quercetina se ha demostrado que inducen un incremento de la concentración intracelular de calcio en las células endoteliales, y lo hacen por activación de canales de K^+ o por inhibición de las Ca^{++}-ATPasas del retículo endoplasmático[76,77]. La delfinidina, una antocianina presente en el vino tinto, es también capaz de estimular las células endoteliales e inducir en ellas un incremento de Ca^{++} intracelular. Todos estos estudios han revelado que el efecto vasodilatador de los flavonoides, se debe principalmente a la producción de óxido nítrico (NO) en el endotelio y al aumento del guanosín monofosfato cíclico (GMP_C)[78]. Recientemente se ha descrito, además, que esta mejora en la función vascular está relacionada con mecanismos dependientes de la guanilil ciclasa soluble[79]. También se ha comprobado que una dieta rica en quercetina ocasiona un incremento en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y con ello, aumento de la producción de NO y de GMPc. La ausencia en la sobreexpresión del gen de la eNOS, indica que los mecanismos de acción implicados en la activación de la enzima no son transcripcionales[80]. Sin embargo, algunos autores también han llegado a la conclusión de que los flavonoides pueden modular la expresión de eNOS al mismo tiempo que se inhibe por vía transcripcional la expresión del gen de la NOS inducible (iNOS)[81,82]. Los polifenoles del vino también pueden promover la liberación de NO endotelial a través de vías sensibles a procesos de óxido-reducción[83]. También se ha descrito que los compuestos polifenólicos del vino tinto pueden modular los niveles de NO actuando sobre las fosfodiesterasas (PDE), en particular los polifenoles del vino, se ha demostrado que inhiben la actividad de la PDE5A1 que catalizan la degradación de GMP_C[84].

Es importante también el efecto antioxidante que ejercen los flavonoides a través de la neutralización y disminución de la formación de O_2^- que promueven. Algunos estudios realizados en animales y algunos ensayos clínicos demuestran que los polifenoles disminuyen los niveles cardíacos de ROS y de malonildialdehido (MDA), un metabolito que se forma cuando las ROS y las lipoproteinas de baja densidad (LDL) oxidadas atacan los ácidos grasos de las membranas celulares[85,86].

Efectos antilipémicos y antiaterogénicos

Una de las propiedades beneficiosas más estudiadas de los polifenoles es su capacidad para mejorar el perfil lipídico[87]. De este modo, pueden prevenir el desarrollo y aparición de aterosclerosis. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la progresiva obstrucción de las arterias como consecuencia de la acumulación de lípidos en la pared arterial. Estos lípidos atraviesan el endotelio y se oxidan en las células endoteliales, en las células de la musculatura lisa vascular y en los macrófagos[88]. La oxidación de las LDL y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) pueden amplificarse por la producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno, y se acompaña de disfunción de las células endoteliales y de la formación de las células espumosas a partir de los macrófagos. También se produce la migración de las células del músculo liso desde la capa media a la íntima, con la consecuente proliferación de las células del músculo liso en la zona neoíntima. Todo ello provoca una excesiva deposición de matriz extracelular y la adhesión al endotelio vascular de leucocitos, monocitos y linfocitos T. La acumulación de macrófagos en ese lugar, para eliminar las moléculas de LDL oxidadas, provoca además un proceso inflamatorio, con un reclutamiento de células y con la proliferación y migración de células del músculo liso. También aumenta el depósito de matriz extracelular alrededor de la zona donde se localiza la inflamación, y esto permite la formación de la llamada placa de ateroma, que ocluye más o menos el vaso[89]. El paso final del proceso aterogénico es la ruptura de la placa aterosclerótica y la activación plaquetaria que provoca la formación de trombos[90]. Todos estos procesos van acompañados de episodios de vasoconstricción, por inhibición de la formación de NO y por la pérdida de la capacidad natural de relajación que tienen las arterias[91].

Los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre la aterosclerosis se han estudiado ampliamente. Estos compuestos son capaces de atenuar el inicio y la progresión de esta enfermedad debido a su habilidad para atenuar la oxidación de las LDL. Son capaces además de producir un incremento en la concentración de colesterol HDL en el plasma, y también de inhibir la proliferación del músculo liso vascular[92,93].

Numerosos trabajos relacionan el efecto de los flavanoles, tanto monoméricos como oligoméricos, con la protección de la oxidación de las LDL[94,95]. Se sabe, en realidad, que el consumo moderado de vino resulta beneficioso, y este hecho fue inicialmente descrito como la *paradoja francesa*[96]. Concretamente, se ha demostrado que el resveratrol, uno de los principales polifenoles del vino, previene la oxidación de las LDL y disminuye la citotoxicidad producida por las LDL oxidadas en células endoteliales[97]. Se ha observado también que los polifenoles procedentes del vino tinto y del zumo de uva reducen la concentración de lípidos plasmáticos[98]. A largo plazo, los polifenoles del vino tinto tienen un efecto inmediato sobre la lipemia posprandial. El incremento de hidroperóxidos lipídicos, altamente aterogénicos y típicos de la situación posprandial, es mucho menor cuando se consume vino tinto en las comidas y, además, con el vino, el nivel de oxidación de las LDL posprandiales es mucho menor[99]. También se ha descrito que la administración oral de polifenoles reduce el crecimiento de la neoíntima y la deposición de lípidos en la arteria iliaca de conejos hipercolesterolémicos[100].

Las flavonoides del cacao afectan también muy favorablemente al perfil lipoproteico[101,102]. Se ha demostrado que la administración crónica de procianidinas en conejos alimentados con dieta hipercolesterolémica, disminuye los niveles plasmáticos de hidroperóxidos lipídicos e incrementa la capacidad antioxidante del plasma de estos animales. De hecho, esta administración previno la aparición de aterosclerosis e inhibió su progresión en los animales[103]. También se comprobó que la administración crónica de polifenoles en hámsteres que desarrollan depósitos lipídicos aterogénicos similares a los que aparecen en humanos hipercolesterolémicos, reducía los niveles plasmáticos de colesterol, trigilicéridos, apolipoproteína B y MDA, cuando los hámsteres se alimentaban con una dieta hipercolesterolémica. Este efecto se asoció con una disminución en los depósitos de células espumosas en la pared arterial y con una inhibición del desarrollo de la placa aterosclerótica[104]. La administración aguda de procianidinas en ratas normolipémicas alimentadas con dieta estándar, produjo también una disminución drástica de los valores de triglicéridos, ácidos grasos libres y apolipoproteína B, así como un aumento del cociente colesterol-HDL/colesterol LDL en plasma, lo que representa una situación de lipemia posprandial claramente antiaterogénica[105]. En algunos ensayos clínicos también se ha comprobado que los suplementos de procinanidinas reducen significativamente los valores de las LDL oxidadas en pacientes diabéticos[106].

Se ha descrito también que las procianidinas del cacao inhiben el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), marcador pro-inflamatorio en las células endoteliales vasculares, reduciendo así la adhesión al endotelio de los linfocitos-T[107]. Además, la epigalocatequina-3 galato y la catequina-3 galato se unen al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) e inhiben la señal proliferativa. Este efecto evita uno de los principales componentes de la inflamación crónica de los vasos sanguíneos que promueve la aterosclerosis[108].

Efecto antitrombótico

La agregación plaquetaria también juega un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis, y el efecto antiagregante puede asociarse con una menor incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado con antocianinas pudo demostrarse que estos compuestos son capaces de inhibir la función plaquetaria[109]. El efecto antitrombótico de los polifenoles puede justificarse en base a su capacidad para inhibir enzimas implicadas en la síntesis de eicosanoides, como el tromboxano A_2 (TXA_2), la ciclooxigenasa (COX), y la lipooxigenasa (LPO). Estos compuestos inhiben por lo tanto la síntesis de moléculas derivadas del ácido araquidónico que están directamente involucradas en la regulación de la homeostasis vascular[110]. También se ha demostrado, que las procianidinas del cacao estimulan la formación de prostaciclina (PGI_2), un inhibidor de la agregación plaquetaria e inhiben la formación de los leucotrienos agentes vasoconstrictores y estimulantes de la inflamación[111]. Por ello, podemos decir que los polifenoles del cacao, inhiben la coagulación y favorecen la fluidez sanguínea, evitando la formación de trombos. Disminuyen, por tanto, el riesgo de un accidente vascular[112,113]. Al parecer los polifenoles del cacao actúan en cierto modo a través de mecanismos diferentes a los de la aspirina, y sus efectos con ella serían complementarios[114].

Efecto antiinflamatorio

Se sabe que en la enfermedad cardiovascular tiene lugar un importante proceso inflamatorio[115]. Se han publicado diversos estudios que implican a las células y a las moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular asociado a la aterosclerosis[116,117]. El estrés oxidativo produce un aumento de enzimas tales como la COX y la LPO, implicadas en la liberación de factores tales como interleuquinas y quimocinas. Se ha demostrado que los polifenoles, y especialmente la quercetina, inhiben la COX y la LPO[118]. El resveratrol también se considera una molécula con acción antiinflamatoria, ya que es capaz de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas[119]. Badia et al., en 2004, observaron que el consumo

moderado de vino tinto en humanos era capaz de reducir la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, y este efecto se relacionaba con la regulación de las moléculas de adhesión localizadas sobre la superficie del monocito[120]. Los polifenoles del cacao, también poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y pueden modular y mejorar los mediadores inflamatorios, en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular[121,122,123].

Efecto apoptótico y antiapoptótico

La apoptosis, o "muerte celular programada", es una forma de suicidio celular genéticamente definida, que tiene lugar de forma fisiológica durante la morfogénesis y la renovación tisular, y también en los procesos de regulación del sistema inmunitario. La muerte celular programada es parte integral del desarrollo de los tejidos en los seres vivos. Cuando una célula muere por apoptosis, empaqueta su contenido genético y evita que se produzca la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o necrosis. Las células en proceso de apoptosis reducen su tamaño y fragmentan su contenido genético. De esta manera, pueden ser eficientemente englobadas vía fagocitosis y, consecuentemente, sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente. La aparición de trastornos en la regulación de los genes responsables del proceso apoptótico puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades como tumores, enfermedades autoinmunes, o enfermedades neurodegenerativas[124,125]. En los últimos años se han publicado varios estudios que sugieren que las alteraciones de los procesos apoptóticos pueden estar relacionadas con la enfermedad cardiovascular[126,127,128].

La regulación de la proliferación y de la muerte celular por apoptosis en las células del músculo liso vascular, es un factor importante para la configuración de la estructura normal de la pared vascular en condiciones fisiológicas. Cuando la proliferación de las células del músculo liso vascular sobrepasa el fenómeno de apoptosis, se produce una acumulación de células en este tejido, y consecuentemente el engrosamiento de la capa media y la pared de las arterias pequeñas, característico de la hipertensión[129,130]. La apoptosis es además el principal mecanismo de muerte celular en el endotelio en condiciones fisiológicas. El equilibrio proliferación-apoptosis de las células endoteliales, desempeña un papel fundamental en la formación y regresión de los vasos sanguíneos, especialmente en las arteriolas y los capilares. Una apoptosis excesiva de estas células puede provocar la disfunción endotelial característica de las enfermedades cardiovasculares, y merece especial consideración la apoptosis endotelial durante el desarrollo de la aterosclerosis[131,132].

Se ha descrito que los flavonoides poseen distintos efectos moduladores de la apoptosis. Se comprobó que algunos flavonoides como el resveratrol pueden inducir apoptosis en células endoteliales de vena umbilical humana[133]. También se ha descrito que la teasinensina A, un polímero formado por unidades de antocianidinas procedente del té de *oolong,* induce apoptosis en células tumorales[134]. Los polifenoles también pueden modular el nivel de expresión de distintos factores pro-apoptóticos. De hecho, se ha descrito que el resveratrol induce procesos de apoptosis mediante la regulación de factores pro-apoptóticos[135,136].

Estudios *in vitro* en células endoteliales de aorta bovina y en fibroblastos, han demostrado que los polifenoles también poseen una actividad inhibidora de la apoptosis inducida por la oxidación de las LDL y el H_2O_2[137].

Debido a las propiedades pleoiotrópicas de los polifenoles y el potencial sinérgico de acción sobre el endotelio vascular, estos compuestos podrían considerarse buenos candidatos para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Queremos sin embargo señalar antes de concluir esta revisión, que los efectos saludables de los polifenoles no afectan solo al aparato cardiovascular. Aunque no se han estudiado tan extensamente los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre otras patologías, existen varios estudios que demuestran que el chocolate, o los extractos del cacao, presentan algunos efectos sobre células tumorales de animales[138,139], sobre el daño gástrico y hepático producido por el alcohol[140], sobre la protección del intestino[141,142], sobre la estabilidad de los glóbulos rojos[143], sobre las cataratas inducidas por la diabetes[144], y sobre la inflamación[145]. Todos estos estudios respaldan de algún modo el efecto beneficioso de los polifenoles sobre la salud.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por Consolider Ingenio 2010 (CSD-2007-00063 y AGL2008-01740).

Referencias

1. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, Sies H, Kwik-Uribe C, Schmitz HH, Kelm M. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1024-1029.
2. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 67-75.
3. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56: 317-333.
4. Singleton VL. Naturally occurring food toxicants: phenolic substances of plant origin common in foods. *Adv Food Res* 1981; 27: 149-242.
5. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. *Nutr Hosp* 2002; 17: 271-278.
6. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
7. Arts IC, Van De Putte B, Hollman PC. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 2. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 1752-1757.
8. Rasmussen SE, Frederiksen H, Struntze Krogholm K, Poulsen L. Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake,

bioavailability, and protection against cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 159-174.
9. De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC. Quantitative analysis of flavan-3-ols in Spanish foodstuffs and beverages. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5331-5337.
10. Valls J, Millán S, Martí MP, Borràs E, Arola L. Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. *Journal of Chromatography A* 2009; 1216: 7143-7172.
11. Van der Sluis AA, Dekker M, de Jager A, Jongen WM. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple: effect of cultivar, harvest year, and storage conditions. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3606-3613.
12. Unachukwu UJ, Ahmed S, Kavalier A, Lyles JT, Kennelly EJ. White and green teas (Camellia sinensis var. sinensis): variation in phenolic, methylxanthine, and antioxidant profiles. *J Food Sci* 2010; 75: C541-C548.
13. Guadalupe Z, Soldevilla A, Sáenz-Navajas MP, Ayestarán B. Analysis of polymeric phenolics in red wines using different techniques combined with gel permeation chromatography fractionation. *J Chromatogr A.* 2006; 1112: 112-120.
14. Miller KB, Hurst WJ, Flannigan N, Ou B, Lee CY, Smith N, Stuart DA. Survey of commercially available chocolate- and cocoa-containing products in the United States. 2. Comparison of flavan-3-ol content with nonfat cocoa solids, total polyphenols, and percent cacao. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9169-9180.
15. Srinivasan VS. Bioavailability of nutrients: a practical approach to in vitro demonstration of the availability of nutrients in multivitamin-mineral combination products. *J Nutr* 2001; 131: 1349S-1350S.
16. Németh K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *Eur J Nutr* 2003; 42: 29-42.
17. D'Archivio M, Filesi C, Varì R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the Polyphenols: Status and Controversias. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1321-1342.
18. Day AJ, Williamson G. Biomarkers for exposure to dietary flavonoids: a review of the current evidence for identification of quercetin glycosides in plasma. *Br J Nutr* 2001; 1: 105-110.
19. Natsume M, Osakabe N, Oyama M, Sasaki M, Baba S, Nakamura Y, Osawa T, Terao J. Structures of (-)-epicatechin glucuronide identified from plasma and urine after oral ingestion of (-)-epicatechin: differences between human and rat. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 840-849.
20. Pecorari M, Villaño D, Testa MF, Schmid M, Serafini M. Biomarkers of antioxidant status following ingestion of green teas at different polyphenol concentrations and antioxidant capacity in human volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: S278-S283.
21. Fitó M, de la Torre R, Farré-Albaladejo M, Khymenetz O, Marrugat J, Covas MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43: 375-381.
22. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 618-621.
23. Morand C, Manach C, Crespy V, Remesy C. Respective bioavailability of quercetin aglycone and its glycosides in a rat model. *Biofactors* 2000; 12: 169-174.
24. Gee JM, DuPont MS, Rhodes MJ, Johnson IT. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 19-25.
25. Day AJ, DuPont MS, Ridley S, Rhodes M, Rhodes MJ, Morgan MR, Williamson G. Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glucosidase activity.*FEBS Lett* 1998; 436: 71-75.
26. Sesink AL, O'Leary KA, Hollman PC. Quercetin glucuronides but not glucosides are present in human plasma after consumption of quercetin-3-glucoside or quercetin-4'-glucoside. *J Nutr* 2001; 131: 1938-1941.
27. Talavéra S, Felgines C, Texier O, Besson C, Lamaison JL, Rémésy C. Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats. *J Nutr* 2003; 133: 4178-4182.
28. Prasain JK, Peng N, Dai Y, Moore R, Arabshahi A, Wilson L, Barnes S, Michael Wyss J, Kim H, Watts RL. Liquid chromatography tandem mass spectrometry identification of proanthocyanidins in rat plasma after oral administration of grape seed extract. *Phytomedicine.* 2009; 16: 233-243.
29. Piskula MK. Factors affecting flavonoids absorption. *Biofactors* 2000; 12: 175-180.
30. Day AJ, Bao Y, Morgan MR, Williamson G. Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1234-1243.
31. Dufour C, Dangles O. Flavonoid-serum albumin complexation: determination of binding constants and binding sites by fluorescence spectroscopy. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1721: 164-173.
32. Bolli A, Marino M, Rimbach G, Fanali G, Fasano M, Ascenzi P. Flavonoid binding to human serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 444-449.
33. Dufour C, Loonis M. Flavonoids and their oxidation products protect efficiently albumin-bound linoleic acid in a model of plasma oxidation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 958-965.
34. Bolli A, Marino M, Rimbach G, Fanali G, Fasano M, Ascenzi P. Flavonoid binding to human serum albumin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010; 398: 444-449.
35. Van het Hof KH, Wiseman SA, Yang CS, Tijburg LB. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 203-209.
36. Henning SM, Aronson W, Niu Y, Conde F, Lee NH, Seeram NP, Lee RP, Lu J, Harris DM, Moro A, Hong J, Pak-Shan L, Barnard RJ, Ziaee HG, Csathy G, Go VL, Wang H, Heber D. Tea polyphenols and theaflavins are present in prostate tissue of humans and mice after green and black tea consumption. *J Nutr* 2006; 136: 1839-1843.
37. Clifford MN. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta Med* 2004; 70: 1103-1114.
38. Bieger J, Cermak R, Blank R, de Boer VC, Hollman PC, Kamphues J, Wolffram S.Tissue distribution of quercetin in pigs after long-term dietary supplementation. *J Nutr* 2008; 138: 1417-1420.
39. Graf BA, Ameho C, Dolnikowski GG, Milbury PE, Chen CY, Blumberg JB. Rat gastrointestinal tissues metabolize quercetin. *J Nutr* 2006; 136: 39-44.
40. Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC. Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2002; 43: 236-241.
41. Parkar SG, Stevenson DE, Skinner MA. The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *Int J Food Microbiol* 2008; 124: 295-298.
42. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132: 3577-3584.
43. Mousavi Y, Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 615-619.
44. Yang B, Arai K, Kusu F. Determination of catechins in human urine subsequent to tea ingestion by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Biochem* 2000; 283: 77-82.
45. Donovan JL, Kasim-Karakas S, German JB, Waterhouse AL. Urinary excretion of catechin metabolites by human subjects after red wine consumption. *Br J Nutr* 2002; 87: 31-37.
46. Baba S, Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Takizawa T, Nakamura T, Terao J. Bioavailability of (-)-epicatechin upon intake of chocolate and cocoa in human volunteers. *Free Radic Res* 2000; 33: 635-641.
47. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 611-614.
48. Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M, Tiravanti E, Colantuono G, Federici A, Kim JA, Quon MJ, Montagnani M. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1378-E1387.

49. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 673-751.
50. Rice-Evans CA, Miller NJ. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 790-795.
51. Pannala AS, Rice-Evans CA, Halliwell B, Singh S. Inhibition of peroxynitrite-mediated tyrosine nitration by catechin polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 164-168.
52. Binsack R, Boersma BJ, Patel RP, Kirk M, White CR, Darley-Usmar V, Barnes S, Zhou F, Parks DA. Enhanced antioxidant activity after chlorination of quercetin by hypochlorous acid. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 434-443.
53. Cotelle N, Bernier JL, Catteau JP, Pommery J, Wallet JC, Gaydou EM. Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 35-43.
54. Korkina LG, Afanas'ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv Pharmacol* 1997; 38: 151-163.
55. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 248-254.
56. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418-425.
57. Orallo F, Alvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P. The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 294-302.
58. Dreosti IE. Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutr Rev* 1996; 54: S51-S58.
59. Raza H, John A. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates oxidative stress in PC12 cell compartments. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 212-220.
60. Leifert WR, Abeywardena MY. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr Res* 2008; 28: 729-737.
61. Lee KW, Kim YJ, Lee HJ, Lee CY. Cocoa has more phenolic phytochemicals and higher antioxidant capacity than teas and red wines. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 7292-7295.
62. Pérez-Vizcaíno F, Ibarra M, Cogolludo AL, Duarte J, Zaragozá-Arnáez F, Moreno L, López-López G, Tamargo J. Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 66-72.
63. Dell'Agli M, Buscialà A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 593-602.
64. Williams MJ, Sutherland WH, Whelan AP, McCormick MP, de Jong SA. Acute effect of drinking red and white wines on circulating levels of inflammation-sensitive molecules in men with coronary artery disease. *Metabolism* 2004; 53: 318-323.
65. Ruf JC. Wine and polyphenols related to platelet aggregation and atherothrombosis. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 125-131.
66. Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, Allister E. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr* 2003; 133: 700-706.
67. Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res* 2001; 42: 725-734.
68. Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 229-234.
69. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from Hibiscus sabdariffa. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 7-10.
70. Andriambeloson E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1053-1058.
71. Pérez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res* 2006; 40: 1054-1065.
72. Zenebe W, Pechánová O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. *Physiol Res* 2003; 52: 425-432.
73. Andriambeloson E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 248-254.
74. Duarte J, Andriambeloson E, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols stimulate superoxide anion production to promote calcium signaling and endothelial-dependent vasodilatation. *Physiol Res* 2004; 53: 595-602.
75. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K+ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 1035-1045.
76. McKenna E, Smith JS, Coll KE, Mazack EK, Mayer EJ, Antanavage J, Wiedmann RT, Johnson RG Jr. Dissociation of phospholamban regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca2+ATPase by quercetin. *J Biol Chem* 1996; 271: 24517-24525.
77. Martin S, Andriantsitohaina R. Cellular mechanism of vasculoprotection induced by polyphenols on the endothelium. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51: 304-315.
78. Botden IP, Langendonk JG, Meima ME, Boomsma F, Seynhaeve AL, ten Hagen TL, Jan Danser AH, Sijbrands EJ. Daily red wine consumption improves vascular function by a soluble guanylyl cyclase-dependent pathway. *Am J Hypertens* 2011; 24: 162-168.
79. Benito S, Lopez D, Sáiz MP, Buxaderas S, Sánchez J, Puig-Parellada P, Mitjavila MT. A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 910-916.
80. Mukai Y, Sato S. Polyphenol-containing azuki bean (Vigna angularis) extract attenuates blood pressure elevation and modulates nitric oxide synthase and caveolin-1 expressions in rats with hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 491-497.
81. Kim YW, Zhao RJ, Park SJ, Lee JR, Cho IJ, Yang CH, Kim SG, Kim SC. Anti-inflammatory effects of liquiritigenin as a consequence of the inhibition of NF-kappaB-dependent iNOS and proinflammatory cytokines production. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 165-173.
82. Ndiaye M, Chataigneau M, Lobysheva I, Chataigneau T, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenol-induced, endothelium-dependent NO-mediated relaxation is due to the redox-sensitive PI3-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthase in the isolated porcine coronary artery. *FASEB J* 2005; 19: 455-457.
83. Dell'Agli M, Galli GV, Vrhovsek U, Mattivi F, Bosisio E. In vitro inhibition of human cGMP-specific phosphodiesterase-5 by polyphenols from red grapes. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1960-1965.
84. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, Vinson JA. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res* 2003; 523-524: 87-97. Review.
85. Fenercioglu AK, Saler T, Genc E, Sabuncu H, Altuntas Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 118-124.
86. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 41-48.
87. Aviram M, Rosenblat M. Macrophage-mediated oxidation of extracellular low density lipoprotein requires an initial binding of the lipoprotein to its receptor. *J Lipid Res* 1994; 35: 385-398.
88. Abu-Amsha R, Croft KD, Puddey IB, Proudfoot JM, Beilin LJ. Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 449-458.

89. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
90. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109: 6-19.
91. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2010; 27: 1318-1321.
92. Abe R, Beckett J, Abe R, Nixon A, Rochier A, Yamashita N, Sumpio B. Olive Oil Polyphenol Oleuropein Inhibits Smooth Muscle Cell Proliferation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 814-820.
93. Osakabe N, Baba S, Yasuda A, Iwamoto T, Kamiyama M, Takizawa T, Itakura H, Kondo K. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers. *Free Radic Res* 2001; 34: 93-99.
94. Yang MY, Huang CN, Chan KC, Yang YS, Peng CH, Wang CJ. Mulberry Leaf Polyphenols Possess Antiatherogenesis Effect via Inhibiting LDL Oxidation and Foam Cell Formation. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 1985-1995.
95. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
96. Ou HC, Chou FP, Sheen HM, Lin TM, Yang CH, Huey-Herng Sheu W. Resveratrol, a polyphenolic compound in red wine, protects against oxidized LDL-induced cytotoxicity in endothelial cells. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 196-204.
97. Vinson JA, Teufel K, Wu N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis* 2001; 156: 67-72.
98. Ursini F, Zamburlini A, Cazzolato G, Maiorino M, Bon GB, Sevanian A. Postprandial plasma lipid hydroperoxides: a possible link between diet and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 250-252.
99. Elbaz M, Roul G, Alvès A, Andriantsitohaina R: Provinols, a polyphenolic extract of red wine inhibits in-stent neointimal growth in cholesterol-fed rabbit. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 406.
100. Baba S, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N, Kanegae M, Kondo K. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J Nutr* 2007; 137: 1436-1441.
101. Steffen Y, Schewe T, Sies H. Myeloperoxidase-mediated LDL oxidation and endothelial cell toxicity of oxidized LDL: attenuation by (-)-epicatechin. *Free Radic Res* 2006; 40: 1076-1085. Review.
102. Kurosawa T, Itoh F, Nozaki A, Nakano Y, Katsuda S, Osakabe N, Tsubone H, Kondo K, Itakura H. Suppressive effects of cacao liquor polyphenols (CLP) on LDL oxidation and the development of atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 179: 237-246.
103. Auger C, Gérain P, Laurent-Bichon F, Portet K, Bornet A, Caporiccio B, Cros G, Teissédre PL, Rouanet JM. Phenolics from commercialized grape extracts prevent early atherosclerotic lesions in hamsters by mechanisms other than antioxidant effect. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 5297-5302.
104. Del Bas JM, Fernández-Larrea J, Blay M, Ardèvol A, Salvadó MJ, Arola L, Bladé C. Grape seed procyanidins improve atherosclerotic risk index and induce liver CYP7A1 and SHP expression in healthy rats. *FASEB J* 2005; 19: 479-481.
105. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2010; 27: 1318-1321.
106. Kim JE, Son JE, Jung SK, Kang NJ, Lee CY, Lee KW, Lee HJ. Cocoa polyphenols suppress TNF-α-induced vascular endothelial growth factor expression by inhibiting phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and mitogen-activated protein kinase kinase-1 (MEK1) activities in mouse epidermal cells. *Br J Nutr* 2010; 104: 957-964.
107. Sakata R, Ueno T, Nakamura T, Sakamoto M, Torimura T, Sata M. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of human hepatic stellate cell line LI90. *J Hepatol* 2004; 40: 52-59.
108. Rechner AR, Kroner C. Anthocyanins and colonic metabolites of dietary polyphenols inhibit platelet function. *Thromb Res* 2005; 116: 327-334.
109. De Gaetano G, De Curtis A, di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, Rotondo S. Antithrombotic effect of polyphenols in experimental models: a mechanism of reduced vascular risk by moderate wine consumption. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 174-188.
110. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, Turner AH, Mann NJ, Sinclair AJ. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (Theobroma cacao) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1466-1473.
111. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, Schmitz HH, German JB, Keen CL. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 36-40.
112. Schewe T, Sadik C, Klotz LO, Yoshimoto T, Kühn H, Sies H. Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15-lipoxygenase. *Biol Chem* 2001; 382: 1687-1696.
113. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, Wun T, Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Gosselin R, Schmitz HH, Keen CL. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb Res* 2002; 106: 191-197.
114. Pate M, Damarla V, Chi DS, Negi S, Krishnaswamy G. Endothelial cell biology: role in the inflammatory response. *Adv Clin Chem* 2010; 52: 109-130.
115. Uno K, Nicholls SJ. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med* 2010; 4: 361-373.
116. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204-212.
117. Crescente M, Jessen G, Momi S, Höltje HD, Gresele P, Cerletti C, de Gaetano G. Interactions of gallic acid, resveratrol, quercetin and aspirin at the platelet cyclooxygenase-1 level. Functional and modelling studies. *Thromb Haemost* 2009; 102: 336-346.
118. Fan E, Zhang L, Jiang S, Bai Y. Beneficial effects of resveratrol on atherosclerosis. *J Med Food* 2008; 11: 610-614.
119. Badía E, Sacanella E, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Antúnez E, Rotilio D, de Gaetano G, Urbano-Márquez A, Estruch R. Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 225-230.
120. Monagas M, Khan N, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Llorach R, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1144-1150.
121. Selmi C, Cocchi CA, Lanfredini M, Keen CL, Gershwin ME. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 1340-8.
122. Selmi C, Mao TK, Keen CL, Schmitz HH, Eric Gershwin M. The anti-inflammatory properties of cocoa flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: S163-S171; discussion S172-S176.
123. Hajji N, Joseph B. Epigenetic regulation of cell life and death decisions and deregulation in cancer. *Essays Biochem* 2010; 48: 121-146.
124. Alves da Costa C, Checler F. Apoptosis in Parkinson's disease: Is p53 the missing link between genetic and sporadic Parkinsonism? *Cell Signal* 2011; 23: 963-968.
125. Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol* 2009; 106: 326-332.
126. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis, a major determinant of atherothrombosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 671-675.
127. González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, Díez J. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 549-562. Review.

128. Hamet P. Proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 1-7.
129. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain is dramatically reduced in cardiac, skeletal, and vascular smooth muscle during hypertension.Quadrilatero J, Bloemberg D. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1437-1442.
130. Karsan A, Harlan JM. Modulation of endothelial cell apoptosis: mechanisms and pathophysiological roles. *J Atheroscler Thromb* 1996; 3: 75-80.
131. Ebert T, Fasshauer M. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2011; 215: 279-280.
132. Szende B, Tyihák E, Király-Véghely Z. Dose-dependent effect of resveratrol on proliferation and apoptosis in endothelial and tumor cell cultures. *Exp Mol Med* 2000; 32: 88-92.
133. Pan MH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Zhu NQ, Ho CT, Lin JK. Induction of apoptosis by the oolong tea polyphenol theasinensin A through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in human U937 cells. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 6337-6346.
134. Tinhofer I, Bernhard D, Senfter M, Anether G, Loeffler M, Kroemer G, Kofler R, Csordas A, Greil R. Resveratrol, a tumor-suppressive compound from grapes, induces apoptosis via a novel mitochondrial pathway controlled by Bcl-2. *FASEB J* 2001; 15: 1613-1615.
135. Delmas D, Solary E, Latruffe N. Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1100-1102.
136. Vieira O, Escargueil-Blanc I, Meilhac O, Basile JP, Laranjinha J, Almeida L, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. Effect of dietary phenolic compounds on apoptosis of human cultured endothelial cells induced by oxidized LDL. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 565-573.
137. Yamagishi M, Natsume M, Osakabe N, Nakamura H, Furukawa F, Imazawa T, Nishikawa A, Hirose M. Effects of cacao liquor proanthocyanidins on PhIP-induced mutagenesis in vitro, and in vivo mammary and pancreatic tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett* 2002; 185: 123-130.
138. Yamagishi M, Natsume M, Osakabe N, Okazaki K, Furukawa F, Imazawa T, Nishikawa A, Hirose M. Chemoprevention of lung carcinogenesis by cacao liquor proanthocyanidins in a male rat multi-organ carcinogenesis model. *Cancer Lett* 2003; 191: 49-57.
139. McKim SE, Konno A, Gäbele E, Uesugi T, Froh M, Sies H, Thurman RG, Arteel GE. Cocoa extract protects against early alcohol-induced liver injury in the rat. *Arch Biochem Biophys* 2002; 406: 40-46.
140. Scalbert A, Déprez S, Mila I, Albrecht AM, Huneau JF, Rabot S. Proanthocyanidins and human health: systemic effects and local effects in the gut. *Biofactors* 2000; 13: 115-120.
141. Martin FP, Rezzi S, Peré-Trepat E, Kamlage B, Collino S, Leibold E, Kastler J, Rein D, Fay LB, Kochhar S. Metabolic effects of dark chocolate consumption on energy, gut microbiota, and stress-related metabolism in free-living subjects. *J Proteome Res* 2009; 8: 5568-5579.
142. Zhu QY, Schramm DD, Gross HB, Holt RR, Kim SH, Yamaguchi T, Kwik-Uribe CL, Keen CL. Influence of cocoa flavanols and procyanidins on free radical-induced human erythrocyte hemolysis. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 27-34.
143. Osakabe N, Yamagishi M, Natsume M, Yasuda A, Osawa T. Ingestion of proanthocyanidins derived from cacao inhibits diabetes-induced cataract formation in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 33-39.
144. Sies H, Schewe T, Heiss C, Kelm M. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 304S-312S.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):90-102
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Revisión sistemática del efecto de los folatos y otros nutrientes relacionados en la función cognitiva del adulto mayor

C. Castillo Lancellotti[1], J. A. Tur Marí[1] y R. Uauy Dagach[2]

[1]Grup de Recerca en Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu. Dpt. Biologia Fonamental i Ciências de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. España. [2]Unidad de Salud Pública y Nutrición. Laboratorio de Epidemiología Molecular. Instituto Nutrición y Tecnología en alimentos. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Resumen

Antecedentes: **El folato junto a otras vitaminas del complejo B cumplen importantes funciones en la modulación de la expresión génica y síntesis del ADN, siendo necesarios para la detoxificación de la homocisteína y la síntesis de neurotransmisores imprescindibles para el mantenimiento de la función cognitiva.**

Objetivo: **Revisar sistemáticamente la evidencia científica sobre beneficios y/o riesgos de los folatos y nutrientes relacionados en la función cognitiva del adulto mayor.**

Material y método: **"Revisión sistemática en Medline, vía Pubmed", y en referencias de artículos seleccionados entre los años 2005-2011, considerando específicamente nivel de folatos séricos e intraeritrocitarios, ingesta de folatos y función cognitiva en el adulto mayor.**

Resultados: **Se encontraron doce estudios transversales, seis estudios de cohorte, y seis estudios clínicos randomizados a doble ciego que cumplieron con los criterios pre-establecidos.**

Conclusión: **Esta revisión no permite concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto positivo sobre la función cognitiva en el adulto mayor. Considerando que bajos niveles séricos de folatos podrían relacionarse con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y que altos niveles asociados a un bajo nivel de vitamina B_{12} sérica favorecería un mayor deterioro, se sugiere como medida precautoria revisar los niveles establecidos para fortificar alimentos con ácido fólico para limitar riesgos y maximizar beneficios.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:90-102)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5432

Palabras clave: *Ácido fólico. Cognición. Ejecución cognitiva. Revisión sistemática.*

EFFECT OF FOLATE AND RELATED NUTRIENTS ON COGNITIVE FUNCTION IN OLDER PEOPLE; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: **Folate and other B complex vitamins play important roles in the synthesis of DNA, gene expression, homocysteine detoxification and synthesis of neurotransmitters necessary for the maintenance of cognitive function.**

Aim: **Systematic literature review of benefit and/ risks of folate and related nutrients in cognitive function in older adults.**

Material and methods: **"Medline via Pubmed systematic review" of selected articles from years 2010 and May 2011 and references of the selected articles looking specifically at serum and erythrocyte folate levels, and folate intake and cognitive function in older adults.**

Results: **Twelve cross-sectional studies, six cohort studies and six randomized double-blind clinical studies that met pre-established criteria were selected for analysis.**

Conclusions: **This review doesn't support a benefit from folic acid supplementation on cognitive function in the elderly. Whereas low folate serum levels may be related to increased risk of cognitive impairment and high levels associated with low levels of vitamin B_{12} can contribute a further deterioration, it is suggested as precautory measure to re-examine the present level of food fortification with folic acid to maximize benefits and limit potential risks.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:90-102)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5432

Key words: Folic acid. Cognition. Executive function. Systematic review.

Correspondencia: Cecilia Castillo Lancellotti.
Clínica Avansalud.
Avda. Salvador, 100.
7500995 Providencia. Santiago de Chile.
E-mail: dracastillo@gmail.com

Recibido: 22-VI-2011.
1.ª Revisión: 29-VII-2011.
Aceptado: 29-VII-2011.

Abreviaturas

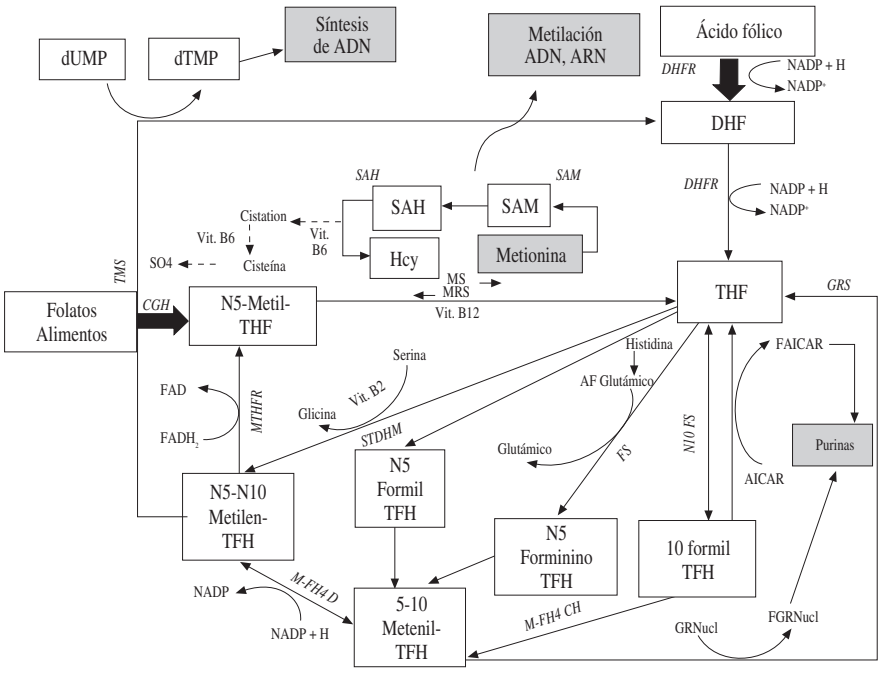
ADN: Ácido desoxiribonucleico.
AF: Ácido fólico.
AMM: Ácido metilmalónico.
DE: Desviación estándar.
GR: Glóbulo rojo.
DHFR: Dihidrofolato reductasa.
MMSE: Mini examen del estado mental.
MTHFR: Metiltetrahidrofolato reductasa.
NHANES: Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos.
SAH: S-adenosil-homocisteína.
SAM: S-adenosil-metionina.
3 MMSE: Mini examen del estado mental modificado.
5 MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato.
5,10-metilenTHF: 5,10-metilen-tetrahidrofolato.

Introducción

Numerosos estudios describen la importancia de la nutrición y la alimentación, especialmente de algunos nutrientes como vitaminas, elementos trazas y ciertos ácidos grasos, en la longevidad y calidad de vida de los adultos mayores, así como también, el efecto que sus deficiencias puedan tener sobre la función cognitiva[1-3].

La función bioquímica del folato es mediar la transferencia de una unidad de carbono para la biosíntesis de nucleótidos, el desarrollo del ciclo de la metionina y de reacciones biológicas de metilación. Participa en la conversión bioquímica de la homocisteína a metionina y la posterior síntesis S-adenosil-metionina (SAM). La entrega de metilos por parte de SAM conduce a la formación de S-adenosil-homocisteína (SAH) y de homocisteína cuando pierde su grupo adenosilo. La homocisteína participa nuevamente en un nuevo ciclo de síntesis de metionina o bien, es metabolizada a través de la síntesis de cisteína[4,5]. Dentro de ellos, el folato cumple importantes funciones en la síntesis de ácido desoxiribonucleico (ADN) que codifica todas las proteínas, y en el mantenimiento de la función cognitiva en relación con la síntesis de neurotransmisores[4].

El ciclo metabólico del folato se relaciona con otras vitaminas del complejo B como son las vitaminas B_2 y B_6 y en forma especial con la vitamina B_{12}. Esta actúa sobre la enzima metionina-sintetasa que remetila la homocisteína formando metionina, usando el metilo entregado por 5-metil-tetra-hidrofolato (5-MTHF) e interviniendo además, en la isomerización de L-metil-malonil-coenzimaA a succinil-coenzimaA (fig. 1).



Adaptado de M. Hernández Rodríguez, A. Sastre Gallego. Tratado de Nutrición Capítulo 10. Vitaminas Hidrosolubles Pag. 172 Edición Díaz de Santos 1999.

Abreviaturas: AICAR: 5-Amino-4-imidazol-carboxamida; CS: Cistation-sintetasa; DHF: Dihidrofolato: DHFR: Dihidrofolato-reductasa; dTMP: 2 Deoxi-timidina-monofosfato; dUMP: 2-Deoxiuridina-monofosfato; FAD y FADH: Flavin-adenín dinucleótido oxidado y reducido; FAICAR: 5-Amino-formil-imidazol-carboxamida; FGRNucl: Formilglicinamida-ribonucleótido; FS: Forminino-sintetasa; GGH: Gamma-glutamil hidrolasa; GRNucl: Glicinamida-ribonucleótido; GRS: Glicinamida ribonucleótido sintetasa; M-FH4D: Metilen-tetrahidrofolato-deshidrogenasa; M-FH4CH: 5-10 Metenil-tetrahidro-ciclohidrolasa; MS: Metionina-sintasa; MSR: Metionina-sintetasa reductasa; MTHFR: Metil-tetrahidrofolato reductasa; NADP: Nicotinamida-adenín-dinucleótido; NADP H+: Nicotinamida-adenín-dinucleótido-fosfato; N5 Metil-THF: N-5 Metil tetrahidrofolato; N10 FS: N10 Formil Tetrahidro-sintetasa; SAH: S-Adenosil -homocisteína-hidrolasa; SAM: S-Adenosil Metionina-sintetasa; STHDM: Serina transhidroximetilasa; THF: Tetrahidrofolato; TMS: Timidilato-sintetasa.

Fig. 1.—Metabolismo del folato.

La deficiencia de folatos, así como también de vitamina B_{12}, se traduce en una reducción de SAM y en un aumento de la homocisteína plasmática, que contribuye al deterioro cognitivo por su efecto oxidante sobre proteínas funcionales y estructurales de neuronas y endotelio[5], así como también participa en la inhibición de las reacciones dependientes de la metilación que incluye la síntesis de neurotransmisores[6]. El déficit de folato produce una anemia morfológicamente semejante a la anemia por carencia de vitamina B_{12}. Cuando ambas deficiencias coexisten, el aporte de folatos puede mejorar la anemia megaloblástica enmascarando el déficit de vitamina B_{12} y el desarrollo de una neuropatía secundaria[4]. El ácido fólico, la forma sintética de los folatos, fue desarrollada en el año 1945 siendo utilizada ampliamente a partir de esa fecha en el tratamiento de la anemia perniciosa. La suplementación fue seguida por un aumento en las complicaciones neurológicas en los pacientes, que pudieron posteriormente ser revertidas cuando la vitamina B_{12} fue aislada e incorporada en el tratamiento[7].

El ácido fólico se ha utilizado en la fortificación de harina de trigo en numerosos países con el objetivo de disminuir la incidencia de algunas malformaciones congénitas del recién nacido[8,9]. Esta medida ha sido evaluada como exitosa y costo efectiva en la reducción específica de las malformaciones del tubo neural[10]. Su implementación ha determinado un aumento en los niveles de folatos séricos no sólo de la embarazada, sino también, de toda la población intervenida[11,12]. Numerosos estudios sugieren que el incremento en los niveles de folatos séricos está asociado a mayores riesgos en salud, especialmente del sistema nervioso en los adultos mayores. Esto establece la necesidad de evaluar cuidadosamente quienes se benefician y quienes se podrían perjudicar con esta intervención.

Se ha descrito que un bajo nivel de folato sérico se asociaría a una menor capacidad cognitiva como fallas en la memoria, disminución de la orientación, de la abstracción y de la capacidad para resolver problemas, favoreciendo una mayor velocidad de deterioro de la función cognitiva, específicamente cuando estos altos niveles se asocian a un bajo nivel de vitamina B_{12}[13-15]. El aporte excesivo de folato sintético sobrepasaría la capacidad metabólica de la enzima dihidro-folato-reductasa (DHFR) para transformar el ácido fólico en 5-MTHF, determinando la presencia de ácido fólico libre en la circulación sanguínea[16]. Por otra parte, una alta ingesta de folato, especialmente como folato sintético (ácido fólico) podría tener otras consecuencias desfavorables, promoviendo el desarrollo de tumores[17].

Considerando que en Chile se estableció la fortificación obligatoria de harina de trigo con ácido fólico desde el año 2000, se ha desarrollado la presente revisión con el fin de identificar los beneficios y riesgos descritos en relación a la ingesta de folato y nutrientes relacionados en la función cognitiva, considerando la documentación existente de un aumento en la prevalencia de niveles elevados de folato sanguíneo observado en Chile[8,11,12] y en otros países[18-19].

Método

Se efectuó una revisión sistemática de la literatura a través de la búsqueda electrónica de revistas científicas en idioma inglés y español entre enero del año 2005 y abril de 2011 provenientes de la base de datos Medline, vía Pubmed. Los descriptores de ciencias de la salud (Medical Subject Headings) utilizados para la búsqueda fueron cognición y ejecución cognitiva en adultos, utilizando la categoría mayor de 45 años como límite inferior de edad con el fin de incluir el mayor número de estudios. Estos descriptores fueron combinados con el descriptor ácido fólico y con la palabra folato. Se encontraron 563 artículos potenciales de ser considerados en la revisión que fueron reducidos a 96 artículos después de revisar los títulos y leer los resúmenes correspondientes. De éstos, se seleccionaron aquellos que describían y analizaban la relación entre ingesta de folato dietario, folato total (folato contenido en los alimentos y suplementado), nivel de folato sérico e intraeritrocitario con la función cognitiva medida según diferentes pruebas de evaluación (tablas I-III). También fueron seleccionados los estudios que, además de folato, evaluaban el nivel sérico y de ingesta de las vitaminas del complejo B que participan en el ciclo del folato (vitaminas B_2, B_6 y B_{12}). Los estudios cuyo objetivo era evaluar exclusivamente demencias y/o enfermedad de Alzheimer o evaluaban la suplementación con otras vitaminas diferentes a las mencionadas anteriormente fueron excluidos. Considerando que un descenso en el nivel de folato sérico puede predecir el deterioro cognitivo durante un tiempo de observación superior a dos años, se seleccionaron los estudios con seguimientos superiores a este período[20]. En los estudios randomizados se incluyeron todos los ensayos con asignación al azar a doble ciego y controlados con placebo que comparaban la ejecución cognitiva resultante de la suplementación con ácido fólico, con o sin suplementación de las vitaminas B_2, B_6 y B_{12} y los que incorporaban el nivel de homocisteína en el análisis. Dado que el nivel de folatos séricos se estabiliza tras un tiempo de suplementación superior a tres meses[16], se excluyeron los estudios randomizados con un tiempo de seguimiento menor a este período. Las referencias asociadas a los artículos considerados en este estudio fueron revisadas posteriormente de forma manual para seleccionar e incluir otras publicaciones relevantes que no aparecieran en la búsqueda inicial y que cumplieran con los criterios de selección establecidos (fig. 2). En total se seleccionaron doce estudios transversales, seis estudios de cohorte y seis estudios clínicos randomizados a doble ciego (tablas I-III).

Tabla I
Folato y función cognitiva. Estudios transversales

Autor[#] (Ref)	*Año País*	*Número Sujetos*	*Edad (años)*	*Folatos estudiados*	*Nivel de folatos*	*Pruebas de evaluación cognitiva*
Kado[22]	2005 EEUU	499	70-79	Folato sérico ng/ml	6,62 ± 5,59	Habilidad del Lenguaje Memoria de largo plazo Copia de figuras geométricas Reconocimiento largo plazo Semejanza de Wechsler Adaptada
Ramos[23]	2005 EEUU	1.789	**≥ 60**	Glóbulo Rojo ng/ml	488 (50-900)	3 MSE[†] Recuerdo Diferido Nombrar Objetos Asociación de Imágenes Pensamiento Conceptual y Verbal Capacidad de Atención Verbal Reconocimiento de Patrones
Tettamanti[21]	2006 Italia	471	87,4 Promedio	Folato sérico ng/ml	4,8 ± 2,3	MMSE[††] AIVD[‡] SBI-bADL[‡‡]
Feng[13]	Singapur 2006	451	≥ 55	Folato sérico (nmol/L)	24,9 ± 12,4	Retención de dígitos Capacidad de memoria de trabajo visual espacial RAVLT[∅] Reproducción visual Diseño y Fluidez verbal categorizada Dígitos y símbolos Prueba de Trazado Diseño de habilidad y construcción visual
Morris[27]	EEUU 2007	1.459	> 70	Folato sérico nmol/L	39 ± 0,7* 34 ± 1,4**	Codificación de dígitos y símbolos
De Lau[14]	Holanda 2007	1.033	60-90	Folato sérico nmol/L	14,2 ± 8,6	Función cognitiva global[º] Velocidad sicomotora[ºº] Función de memoria[ººº]
Clarke[24]	Inglaterra 2008	2.403	> 65	Folato sérico nmol/L	21,8 ± 21,3	MMSE[††]
Vidal[25]	Francia 2008	3.914	> 65	Folato sérico ng/ml	8 ± 3,2	MMSE[††] Isaacs Prueba de Trazado Prueba de retención visual de Benton Prueba de memoria de 5 palabras
Lee[26]	Malasia 2009	232	68 Promedio	Folato sérico nmol/L	13,7 ± 8,8 Hombres 15,2 ± 9 Mujeres	Cuestionario de evaluación cognitiva del anciano
Selhub[15]	EEUU 2009	1.302	> 60	Folato sérico	59 (Percentil 80)	Prueba de dígitos y símbolos[æ]
Miller[31]	EEUU	1.535	> 60	Folato sérico (nmol/L)	45,3[◊]	3 MSE[†] (31)
Morris[30]	EEUU 2010	1.858	70	5Metil-THF (nmol/L)	42; 40; 37[◊◊] 41; 41; 42[◊◊◊]	Prueba de dígitos y símbolos[æ] Acido Fólico[ø]

[#]Primer autor; [†]3 MSE = Mini-Examen del Estado Mental Modificado; [††]Mini-Examen del Estado Mental; [∅]Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey; [‡]Actividades instrumentales de la vida diaria; [‡‡]Entrevista Básica de comportamiento espontáneo de actividades de la vida diaria; [º]Puntaje compuesto por Pruebas de Stroop en papel y lápiz, sustitución de dígitos, recuerdo inmediato y diferido de 15 palabras en la Prueba Verbal de Aprendizaje; [ºº]Puntaje compuesto por Prueba de Stroop, Pruebas en papel y lápiz y Prueba de sustitución de dígitos; [ººº] Compuesto por 3 ensayos de recordatorio y uno de recordatorio diferido de 15 palabras; [æ]Prueba derivada de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS); [◊]Definido como nivel elevado de folatos; [◊◊]Valores promedios en sujetos con anemia, macrocitosis y Prueba de Sustitución de dígitos < 30; [◊◊◊]Valores promedios en sujeto sin anemia, macrocitosis y Prueba de Sustitución de dígitos > 30; [ø]Ácido fólico: Detectable o no detectable.

*Asociado a un nivel sérico normal de vitamina B12; **Asociado a un nivel sérico bajo de vitamina B12 < 148 pmol/L o de ácido metilmalónico > 210 nmol/L.

Tabla II
Folato y función cognitiva. Estudios de cohorte

Autor[#] (Ref)	*Año Lugar*	*Cohorte (n)*	*Edad (años)*	*Seguimiento (años)*	*Rango folato*	*Rango H-C µmol/L*	*Rango Vit. B_{12} pg/ml*	*Pruebas de evaluación cognitiva*
Kado[22]	2005 EEUU	499	70-79	7	Plasmático (ng/ml) 6,62 (± 5,59)	11,3 (± 3,9)	440,6 (± 358,3)	Habilidad Lenguaje Memoria de largo plazo Copia de figuras geométricas Reconocimiento a largo plazo Prueba de semejanza[∅]
Morris[34]	2005 EEUU	3.718	> 65	6	Totales (µg/día) 63-1719			EBMT* MMSE[††] TSD**
Mooijaart[32]	2005 Holanda	599	85	5	Sérico (nmol/L) 7,3-18,9	11,9-14,3	220-353	MMSE[††] Prueba de Stroop LCDT[º] Recuerdo de 12 Palabras
Tucker[33]	2005 EEUU	321	67 ± 7	3	Plasmático (nmol/L) 26 ± 12 Total (µg/día) 440 ± 202	11 ± 5	335 ± 136 Total (µg/día) 9,57 ± 5,73	MMSE[††] Secuencia de dígitos inversa[∅∅] CERAD[∅∅∅]
Kang[36]	2006 EEUU	391	74	4	Sérico (ng/mL) 9,9[‡]		449[‡]	ETEC*** Boston[oo] Recuerdo diferido Fluidez verbal[◊] Recuerdo diferido ETEC*** SDI[ooo]
Haan[35]	2007 EEUU	1.779	60-101	4,5	GR ng/ml 504,69 ± 159,89 (50-900)	10,78 ± 6,46 (4-129,2)	452,59 ± 203,49 (22-100)	3 MSE[†]

[#]Primer autor; H-C = Homocisteína; GR = Glóbulo rojo.
*EBMT = Prueba de memoria inmediata y de recuerdo; **TSD = Test de Codificación de Símbolos y Dígitos; [º]LCDT Letter digit coding test =Prueba de codificación de dígitos; [†]3 MSE = Mini-Examen del Estado Mental Modificado; [††]MMSE = Mini-Examen del Estado Mental; ***Entrevista Telefónica del Estado Cognitivo; [ooo]SDI Secuencia de dígitos inversa; [◊]Fluidez verbal nombrando animales; [∅]Prueba de semejanza de la Escala de Wechsler ; [∅∅]Secuencia de dígitos inversa de la Escala de Weschsler; [∅∅∅]Prueba de listado de palabras del Consorcio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer; [‡]Valores promedios.
*Asociado a un nivel sérico normal de vitamina B12; **Asociado a un nivel sérico bajo de vitamina B12 < 148 pmol/L o de ácido metilmalónico > 210 nmol/L.

Resultados

Estudios transversales

Las relaciones descritas en los estudios seleccionados en relación a folato y función cognitiva muestran la existencia de diferentes asociaciones. En algunos estudios, los resultados muestran un mayor riesgo de deterioro cognitivo cuando los sujetos presentan bajos niveles de folato sérico[13-14,21-26] o cuando existe un alto nivel de folatos junto a bajos niveles de vitamina B_{12}[16,27-30] o bien no se describe una asociación significativa entre folato y diferentes niveles de vitamina B_{12}[31].

Un estudio en sujetos franceses sanos mayores de 65 años, muestra la presencia de un mayor riesgo de deterioro cognitivo cuando éstos presentaban un bajo nivel de folato sérico (hombres < 5,5 ng/ml; mujeres < 6,1 ng/ml) y un alto nivel de homocisteína (hombre > 18,2 µmol/L y mujeres > 16 µmol/L), observándose que éstos obtenían los menores puntajes en las cinco pruebas de evaluación cognitiva utilizadas[25]. En este estudio no se describe una asociación entre ejecución cognitiva y vitamina B_{12}.

Feng et al.[13] describe en una población de adultos mayores chinos de Singapur, la existencia de una asociación independiente y diferente tanto para folatos como para homocisteína en algunas de las pruebas de ejecución del área cognitiva. En este estudio, los folatos parecen estar asociados específicamente con la memoria episódica y la habilidad en el lenguaje; en cambio, la homocisteína lo hace con el área de habilidad constructiva y con la velocidad de procesamiento de la información. Al igual que lo descrito por Vidal et al.[25] en una población francesa, en este estudio no se observa una asociación significativa entre el nivel sérico de vitamina B_{12} con las diferentes pruebas de

Tabla III
Folato y función cognitiva. Estudios clínicos randomizados

Autor País Año/Ref	*Vitaminas Dosis mg/día* A.F mg	B_6 mg	B_{12} µg	B_2 mg	*Tiempo prueba meses*	*Tipo población (edad)*	*Participantes n*	*Nivel folatos*	*Pruebas de evaluación cognitiva*
Stott Escocia 2005[42]	2,5	25	500	25	3	EVI* (> 65 años)	185 Plac = 24 AF/B12 = 23 B2 = 23 B6 = 23 AF/B12 + B6 = 23	Folato GR ng/ml 269 ± 87 285 ± 125	LDCT** Entrevista telefónica del estado cognitivo
Lewerin Suecia 2005[43]	0,8	3	500		4	Sanos (76 años)	 Plac. = 69 AF + B6 + B12 = 126	Folato sérico nmol/L 16,4 ± 5,1 15,6 ± 6,1	Secuencia de dígitos progresiva e inversa Identificación formas Reproducción Visual de Sinónimos Diseño de bloques Digitación de Símbolos Thustone Clasificación de figuras
Eussen Holanda 2006[39]	0,4		1.000		6	Sanos o DCM y Déficit de Vit. B12 > 70 años	162 Vit B12 = 54 AF + B12 = 51 Plac = 57	Folato GR ng/ml 578 ± 172 591 ± 203 680 ± 280	Construcción Figura de Rey Secuencia de dígitos progresiva Planificación Motora 2 y Golpeteo de dedos para presionar un botón. Recuento 15 palabras inmediatas Recuento de 15 palabras en reversa Reconocimiento de palabras Figura Compleja de Rey 1 y 2 Secuencias de dígitos inversa Similitud de Wais Raven Fluidez Palabras (animales) Fluidez Palabra, letras, Nº y sustantivos
Durga Holanda 2007[38]	0,8				36	Sanos Cognición normal (50-70 años)	818 AF = 405 Pl = 413	Folato Sérico nmol/L 12 (9-15) 12 (10-15)	Aprendizaje de palabras Desplazamiento conceptual Prueba de Stroop Fluidez verbal LCDT**
McMahon Nueva Zelanda 2006[40]	1	10		0,5	24	Cognición normal	276 Suplementado con Vitaminas = 127 P = 126	Folato Plasmático ng/ml 10 ± 5 10 ± 5	MMSE†† Prueba de Wechsler Test Fluidez Verbal Test Auditivo Verbal de Rey (I-IV) Test Auditivo Verbal de Rey (VII) Matrices Progresivas de Raven Asociación Oral Palabras Parte B de la batería neurosiquiátrica de Reitan
Ford Australia 2010[41]	2	25		0,4	24	Cognición normal Hombres Hipertensos	299 Suplementados con Vitaminas	Folato GR nmol/L 647	Aprendizaje verbal de California MMSE†† Cancelación de dígitos Dibujo del reloj Entrevista telefónica del Estado Cognitivo ADAS‡

#Primer autor; ◊Niveles al inicio del estudio; Supl. = Sujetos que recibieron suplementos de vitaminas; A.F. = Ácido Fólico; Plac. = Placebo; GR = Glóbulo Rojo.
DCM = Déficit cognitivo moderado; *EVI = Enfermedad Vascular Isquémica.
**LCDT = Letter digit coding Test (Prueba de sustitución de dígitos por letras).
‡ADAS = Escala de la sección cognitiva para Enfermedad de Alzheimer.
††MMSE = Mini-Examen del Estado Mental.

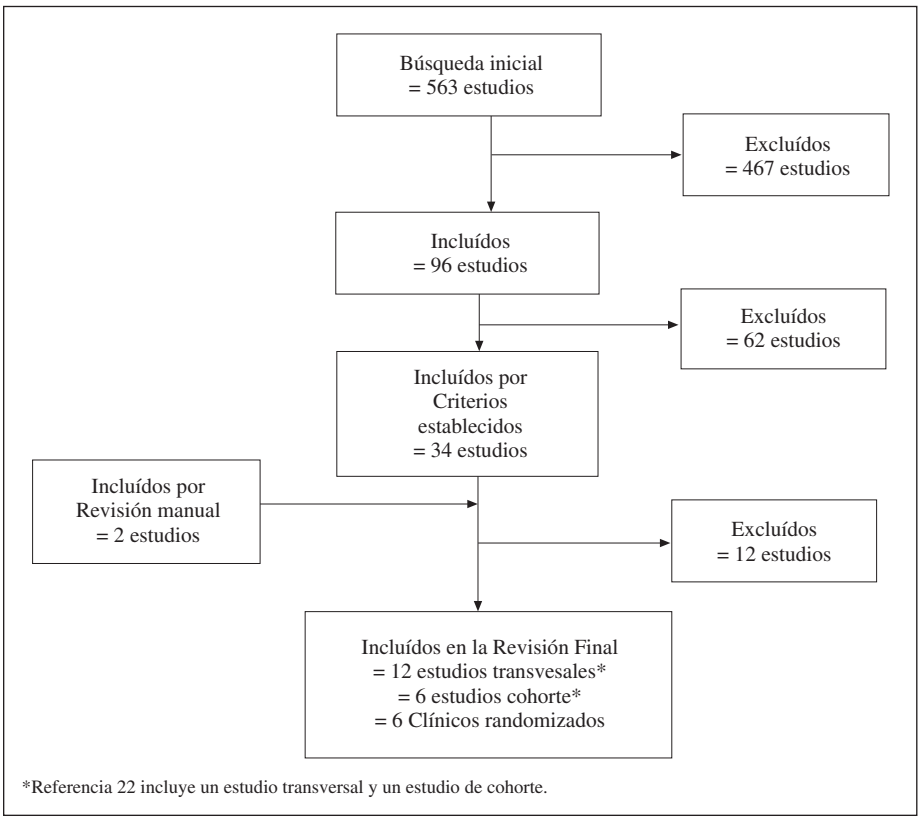


Fig. 2.—Flujograma de los artículos incluídos y excluídos en la revisión sistemática.

evaluación cognitiva, sugiriendo que su rol podría ser menos importante que el folato y la homocisteína en el mantenimiento de estas funciones. Otro estudio desarrollado en una población asiática con baja ingesta de folatos muestra que los factores con mayor significación estadística asociados al deterioro cognitivo son la edad, el consumo de tabaco y la baja concentración de folato séricos (P = 0,000; 0,0005 y 0,0009 respectivamente)[26].

En Holanda, otro estudio en una población con un promedio de folatos séricos de 14,2 ± 8,6 nmol/L describe una mejoría significativa en la función cognitiva global, en la velocidad psicomotora y en la memoria cuando el nivel de folato plasmático aumenta, resultados que no se modifican cuando el nivel de homocisteína se incluye en el análisis[14]. Este estudio incorpora, además, una evaluación cerebral a través de resonancia magnética y describe una asociación inversa entre folatos plasmáticos y la presencia de lesiones severas de la sustancia blanca cerebral, un tipo de lesión especialmente presente en sujetos hipertensos o que han sufrido un ictus y cuyos mecanismos fisiopatológicos no están suficientemente aclarados[32]. Como este tipo de lesión se considera un marcador de enfermedad isquémica cerebral, la asociación entre un bajo nivel de folatos y deterioro cognitivo podría ser explicada más bien por la falla de algún mecanismo vascular que por un proceso neurodegenerativo[14].

En Estados Unidos, un estudio desarrollado con posterioridad a la fortificación de harina con ácido fólico en una población latina que utilizó siete instrumentos para evaluar la función cognitiva en forma global y por subdominios específicos, muestra que el nivel de folato en el glóbulo rojo está directamente asociado con la cognición, especialmente con la ejecución del Mini-Examen del Estado Mental Modificado (3MMS) que evalúa memoria, atención y lenguaje y cuya escala va de 0 a 100. El riesgo relativo para una menor función cognitiva evaluada por 3MMS (puntaje ≤ 78) disminuye en forma significativa con un aumento en la concentración de folatos (OR = 0,51; IC 95% 0,32-0,83 P = 0,006) tras ajustar el modelo por nivel de homocisteína y por algunas variables demográficas. Cuando el riesgo de deterioro cognitivo se evalúa considerando nivel de homocisteína y el análisis se controla por nivel de folatos intraeritrocitarios se observa que la asociación no alcanza a ser significativa[23].

Clarke R. et al.[24] estudia en población inglesa la relación entre folatos séricos, el nivel de vitamina B_{12} y la existencia de una falla cognitiva usando el Mini Examen del Estado Mental (MMS) (puntaje < 25 sobre 30), no encontrando una asociación significativa con altos niveles de folatos séricos (> 30 y 60 nmol/L) (OR = 1,5; IC 95% 0,91-2,46 y OR = 2,46; IC 95% 0,9-6,71 respectivamente) o cuando éste coexistía con un bajo nivel sérico de vitamina B_{12}, definido como nivel de holotranscobalamina < 45 pmol/L.

A diferencia del estudio de Ramos et al.[23] en población latina, otro estudio desarrollado en Estados Unidos tras la fortificación de alimentos con ácido fólico

describe una asociación diferente entre folato y deterioro cognitivo[27]. Utilizando los datos de la Encuesta Nacional de Salud de los Estados Unidos (NHANES 1999 y 2002) y la Prueba de Codificación de Dígitos y Símbolos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III como evaluación del estado cognitivo en relación a nivel de folato, Morris et al.[30] muestra que un nivel elevado de folato sérico (> 59 nmol/L) cuando se asocia a un bajo nivel sérico de vitamina B_{12} definido como < 148pmol/L o como un nivel de AAM > 60-210 nmol/L determinaría un riesgo de deterioro cognitivo cinco veces mayor (OR = 4,9; IC 95% 2,6-9,2). Por otra parte, cuando los niveles folato sérico son elevados y los de vitamina B_{12} son normales se obtendría un efecto protector (OR = 0,5; IC 95% 0,2-0,96). Estos mismos autores sugieren que altos niveles de folato sérico y bajos de vitamina B_{12} podrían determinar niveles mayores no sólo de homocisteína, sino también de ácido metilmalónico (AMM) que se produciría por una falla en el funcionamiento de las enzimas ligadas a la vitamina B_{12} (metionina-sintetasa y metil-malonil-CoA-mutasa)[28,29]. Estos resultados son consistentes con los datos publicados por Miller et al.[31] que muestran que los sujetos con niveles más elevados de folato sérico pero más bajo de vitamina B_{12} presentaban las más altas concentraciones de homocisteína y AMM y la más baja concentración de holotranscobalamina, aún cuando el punto de corte definido para folatos séricos en este estudio fue más bajo (45,3 nmol/L). Sin embargo, en este estudio no se observan diferencias significativas en la función cognitiva entre grupos con alto y bajo nivel sérico de folatos y un nivel de vitamina B_{12} < 148 pmol/L[31].

Un estudio posterior[16] que analiza el desempeño cognitivo en la misma población (NHANES 1999-2002), aplicando la misma prueba de valoración de la función cognitiva, muestra un riesgo similar a lo descrito anteriormente en relación a altos niveles de folatos séricos y bajos de vitamina B_{12}, considerando no sólo el nivel sérico de esta vitamina, sino incorporando además el nivel de AMM (> 210 nmol/L) (OR = 5,1 IC 95% 2,7-9,5).

Un estudio reciente en adultos mayores de 60 años que analizó en forma separada los niveles de 5 metil-THF y de ácido fólico sérico[30] encontró que alrededor de la mitad de la población que consumía sobre 584 µg/día de ácido fólico presentaba en sangre niveles detectables sin metabolizar. Aquellos que, además, tenían un bajo nivel sérico de vitamina B_{12} definido como < 148 pmol/L o un nivel elevado de AMM ≥ 210 nmol/L, presentaban un desempeño cognitivo casi cinco puntos inferior a aquellos sin ácido fólico sérico libre evaluados a través la Prueba de Codificación de Dígitos y Símbolos (Coeficiente β = -4,86 IC 95% -9,09-0,63). Cuando se analiza los sujetos que presentaban un mayor nivel sérico de folato, pero sin ácido fólico circulante y que presentaban además bajos niveles de vitamina B_{12}, se describe un mayor riesgo para una menor ejecución cognitiva que no alcanza significancia estadística (OR = 1,33; IC 95% 0,45-3,93). También se observa que la asociación específica entre nivel de 5-MTHF y el desempeño cognitivo fue positiva.

Estudios de cohorte

Dentro de los estudios seleccionados, algunos describen un mayor deterioro con menores niveles de folato[22,33,34]; otros, en cambio, muestran un mayor riesgo de deterioro asociado a altos niveles[35] o bien los resultados no describen la existencia de una asociación[36,37].

Un estudio con adultos mayores holandeses mayores de 85 años seguidos durante 5 años[33] muestra que los sujetos con un nivel elevado de folato sérico (14,1 nmol/L) y de vitamina B_{12} (259 pmol/L) logran los mejores puntajes en la evaluación cognitiva global medida por la prueba 3MMS, al igual que aquellos con un bajo nivel de homocisteína (cuartil inferior < 11,7 mmol/L). Los individuos que sobrevivieron a los 89 años mostraban una relación entre función cognitiva similar cuando se mantenía esta relación de folatos y vitamina B_{12}. Cuando se evaluó la influencia de los niveles de folato, vitamina B_{12} y homocisteína durante cada año del seguimiento, los resultados de las diversas pruebas de ejecución cognitiva también mostraron una asociación semejante; sin embargo, los niveles iniciales de vitaminas no fueron capaces de predecir el rango de deterioro en los años siguientes, siendo el tiempo, la variable más significativa para el deterioro cognitivo en este grupo de adultos mayores.

En un estudio desarrollado en 3.718 norteamericanos mayores de 65 años, Morris et al.[35] observan que una mayor ingesta de folato total se asocia positivamente con una mayor declinación cognitiva medida por diferentes pruebas: Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), "East Boston Test" y la Prueba de Codificación de Dígitos y Símbolos. En los análisis ajustados por diversas variables demográficas y educacionales se observa que los sujetos con un mayor consumo de folatos y que recibían más de 400 µg/día de ácido fólico presentaban una velocidad de deterioro cognitivo significativamente mayor que aquellos que no lo consumían (Coeficiente β = -0,3 *vs* Coeficiente β = -0,1 P 0,001). En los sujetos mayores de 80 años que presentaban mayores consumos de vitamina B_{12} (20 µg/ día) se observó una menor declinación cognitiva, efecto que no se observaba en los ancianos de 70 años.

A diferencia de los estudios de Mooijaart et al.[33] y Morris et al.[35], otro estudio desarrollado en una cohorte de 1.779 americanos de origen mexicano entre 60 y 101 años, con posterioridad a la fortificación de alimentos, seguidos durante cuatro años medio, no describe una asociación entre el nivel de folato intraeritrocitario y la existencia de deterioro cognitivo[36].

Estudios clínicos randomizados

Durga el al.[38] evaluó el efecto de la suplementación exclusiva de ácido fólico (800 µg/día) sobre la función cognitiva de un grupo de adultos holandeses con niveles de homocisteína superior a 13 ng/ml, valores normales de vitamina B_{12} y que no presentaban deterioro cognitivo. La función cognitiva fue evaluada utilizando pruebas de memoria, velocidad sensitivo-motora, velocidad compleja, procesamiento de la información y fluidez verbal. Los mejores resultados se observaron en el grupo intervenido al final de los tres años de intervención, específicamente en las pruebas que evaluaban memoria (Diferencia de Puntaje Z = 0,131 IC 95% 0,032-0,233 P 0,01) y velocidad de procesamiento de información (Diferencia de Puntaje Z = 0,087 IC 95% 0,016-0,158 P 0,016). La fluidez verbal, así como la evaluación de la velocidad compleja, un área sensible en el envejecimiento que mide la atención selectiva y el tiempo en que se logra un mejor procesamiento de la información, no fueron afectadas por la suplementación con ácido fólico.

Otros estudios evalúan la función cognitiva y el efecto de la suplementación de ácido fólico asociado a otras vitaminas pero mediada por un descenso de nivel de homocisteína. Eussen et al.[39] investigaron si la suplementación diaria con altas dosis de vitamina B_{12} (1.000 µg), sola o combinada con ácido fólico (400 µg), tendría efectos beneficiosos sobre la cognición de adultos mayores de 70 años con deficiencia moderada de vitamina B_{12}. Tras 24 semanas de suplementación, se observó un aumento en los niveles de folato, de vitamina B_{12}, de holotranscobalamina, una caída en AMM y de homocisteína en relación al grupo placebo. La ejecución cognitiva fue evaluada a través de múltiples pruebas en las áreas de atención, construcción, velocidad sensomotora, memoria y función ejecutiva. Los resultados no permiten observar una mejoría en la función cognitiva tras 24 semanas de suplementación con ácido fólico más vitamina B_{12} o con una suplementación exclusiva de vitamina B_{12}. En este estudio, tanto los suplementados con ácido fólico más vitamina B_{12}, como aquellos que recibieron sólo vitamina B_{12}, así como también el grupo placebo, muestran una mejoría significativa en las pruebas de memoria, destacando incluso un resultado significativamente mejor en el grupo control en las pruebas de retención de dígitos y reconocimiento de palabras.

Un estudio desarrollado en Nueva Zelanda en adultos mayores de 70 años suplementados con 1.000 µg/día de ácido fólico, 500 µg de vitamina B_{12} y 10 mg de vitamina B_6 y cuyo objetivo era demostrar que la disminución de la homocisteinemia podía asociarse a una mejoría en la función cognitiva[40] no mostró mejores resultados en la pruebas de desempeño cognitivo cuando el nivel de folato sérico aumenta y el de homocisteína se reduce de 13 a 4,23 µmol/L. Al igual que lo observado por Eussen et al.[39], el grupo control muestra un mejor resultado en el puntaje combinado de las ocho pruebas de cognición utilizadas.

La intervención en 299 hombres australianos hipertensos mayores de 75 años suplementados con ácido fólico (2 mg), vitamina B_6 (25 mg) y B_{12} (0,4 mg) durante dos años no muestra diferencias en las pruebas de ejecución cognitiva entre individuos tratados y no tratados[41]. Tras ocho años de seguimiento, se observa una disminución no significativa (28%) del riesgo de fallo cognitivo y de demencia (OR = 0,72; IC 95% 0,25-2,09 y OR = 0,72; IC 95% 0,29-1,78, respectivamente) sugiriendo que una suplementación diaria no reduce el riesgo de deterioro cognitivo en ancianos. Aún cuando en otros estudios clínicos se observa una reducción del nivel de homocisteína asociado a la suplementación de ácido fólico y otras vitaminas asociadas al metabolismo del folato, especialmente de vitamina B_{12}, los beneficios de esta intervención en la cognición no logran ser demostrados en forma clara y convincente[42, 43].

Discusión

Los folatos cumplen importantes funciones en el crecimiento, diferenciación, desarrollo y reparación cerebral, así como también, en la cognición, ánimo y envejecimiento. Un bajo aporte determina errores en la síntesis, transcripción e integridad del ADN determinado por una menor producción de purinas, especialmente de timidina y por un aumento en los niveles de homocisteína. También determina una menor donación de metilos y metilación del ADN, importante no sólo para la expresión genética, sino también para otros mecanismos epigenéticos que pueden contribuir a la desmielinización y al recambio de monoaminas implicadas en la depresión[44]. Estudios en animales muestran que un aporte adecuado de ácido fólico determinaría un crecimiento de los axones sensoriales del cordón espinal de ratas contusas, sugiriendo que un aporte adecuado podría contribuir a la reparación del sistema nervioso de los adultos[45].

Por otra parte, una deficiencia severa y prolongada de folatos y de vitamina B_{12} se relaciona con una menor síntesis de metionina a partir de la homocisteína, donde ambas vitaminas cumplen un rol como cofactor dependiente de la enzima metionina-sintetasa y que se traduce en un aumento en el nivel de homocisteína. Existe evidencia de que un alto nivel de homocisteína puede inducir daño en el sistema nervioso central determinando deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer[46]. Los mecanismos que explicarían este daño podrían estar dados por una falla en el metabolismo del glutatión o un aumento del estrés oxidativo que determinaría daño neuronal y que limitaría la reducción de vitaminas al interior de la neurona a una forma metabólicamente inactiva[46]. El déficit de estas vitaminas también se asociaría a fallos en la metilación del ADN que podrían incrementar la síntesis del pép-

tido amiloide B determinante de la enfermedad de Alzheimer[46,47].

Si bien los estudios transversales no permiten determinar causalidad, los resultados observados sugieren que altas concentraciones séricas de folato estarían asociadas a una mejor ejecución cognitiva en adultos mayores[13,14,21]. De Lau et al.[14] describe una relación dosis respuesta que no se modifica cuando se ajusta por otras variables, entre ellas el nivel de homocisteína, sugiriendo que el efecto del folato en la función cognitiva no se relacionaría solamente con la disminución del nivel de homocisteína, sino que tendría un efecto independiente. Una de las limitaciones de los estudios transversales es el cambio en la ingesta dietética asociada al grado de deterioro cognitivo en los sujetos estudiados, que pueden modificar la ingesta de nutrientes y los niveles séricos de vitaminas, aún cuando en muchos de los estudios analizados se seleccionaron individuos sanos. Debe tenerse presente además, que otras variables como enfermedad vascular, uso de medicamentos o consumo de tabaco y alcohol también pueden modificar los resultados.

Cuando se comparan estudios que evalúan folatos y función cognitiva es importante considerar además, las diferencias en los niveles séricos de las poblaciones analizadas. Por ejemplo, en países con fortificación obligatoria de alimentos se ha observado un importante aumento de los niveles de folatos séricos[8,11,48,49], así como también en aquellos con fortificación voluntaria, aunque no en la magnitud de lo observado en Estados Unidos en la etapa post-fortificación de harina de trigo, donde un 65% de la población presenta niveles de folato sérico superiores a 30 nmol/L. En Inglaterra, un país con fortificación voluntaria, este aumento se ha asociado a un efecto positivo en la función cognitiva, pero que no necesariamente estaría mostrando el efecto de una suplementación prolongada y con altas dosis como la observada en los norteamericanos[24].

En algunos estudios desarrollados en la etapa post-fortificación de alimentos, se observa un efecto beneficioso en la función cognitiva en aquellos individuos que presentan altos niveles de folatos séricos y valores normales de vitamina B_{12}, pero cuando éstos se asocian a bajos niveles de vitamina B_{12} se observa una mayor velocidad de deterioro cognitivo. Al parecer existiría una diferencia metabólica entre los folatos naturales que circulan normalmente como 5 metil-THF y el ácido fólico sintético. Este último es transformado a 5 metil-THF cuando atraviesa la mucosa intestinal por una enzima con capacidad de conversión limitada, por lo tanto, una ingesta elevada de ácido fólico puede determinar su aparición en la sangre en una forma sin metabolizar que podría ser significativo en el deterioro cognitivo y del funcionamiento del sistema nervioso central porque alteraría la síntesis de ADN. La hipótesis del atrapamiento de metilos explicaría las consecuencias del déficit de vitamina B_{12} asociado a altos niveles de folatos y sus consecuencias neuro-psiquiátricas. Altas concentraciones de folato sérico actuarían como antagonista tras la etapa de conversión del folato de 5-10 metilen-THF a 5-metil-THF que es catalizada por la enzima metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) y que es una reacción irreversible en condiciones fisiológicas. Como el 5-metil-THF dona metilos para la conversión de homocisteína a metionina en un proceso dependiente de la vitamina B_{12}, el déficit de esta vitamina produciría su acumulación dentro de la célula debido a que no puede ser convertida a tetrahidrofolato, el precursor obligado para la poliglutamación del folato y que permite su retención al interior de la célula, así como tampoco podría volver a convertirse en 5,10-metilén-THF. Este atrapamiento limitaría la síntesis de metionina que podría explicar los efectos observados en la parte cognitiva. Cuando existe una deficiencia de vitamina B_{12} se produciría entonces no solo la acumulación de 5 MTHF, sino que el folato permanecería como monoglutamato porque no puede ser convertido a la forma de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de poliglutamatos. De esta manera, el monoglutamato podría salir fácilmente de la célula a circulación[50,51].

El seguimiento de 3718 adultos mayores por Morris et al.[35] en población norteamericana muestra que altas ingestas de folatos, asociadas especialmente al consumo de suplementos de ácido fólico (400-1.200 mg/día) y bajos niveles séricos de vitamina B_{12} se relacionarían con una mayor velocidad de declinación cognitiva en ancianos. La hipótesis de Selhub et al.[28] propone que altos niveles de folatos, especialmente de ácido fólico y algunos metabolitos como el dihidrofolato, la forma reducida del ácido fólico, podrían servir como aceptor de electrones (agentes oxidantes), acelerando el promedio de oxidación de la enzima metionina-sintetasa-cob(I)alamina catalíticamente activa a MS-cob(II)alamina, una forma inactiva; pudiendo, a través de esta oxidación intracelular, exacerbar el déficit de vitamina B_{12}. Esto determinaría un fallo primario de la enzima metionina-sintetasa que cataliza la conversión de homocisteína a metionina y que utiliza el 5-metil-tetrahidrofolato como donador de metilos, produciendo de este modo una menor disponibilidad de vitamina B_{12} como cofactor para reacciones mitocondriales. De esta forma, se comprometerían algunas de las reacciones asociadas que aumentarían la deficiencia de vitamina B_{12}, los niveles de homocisteína y de AMM con las respectivas consecuencias neurológicas. Es decir, niveles elevados de folato sérico podrían interferir en la acción de la enzima metionina-sintetasa de una manera similar a lo observado con el uso del óxido nítrico, que oxida en forma irreversible el sitio de unión a la vitamina[28].

Por otra parte, algunos estudios describen que un bajo nivel de folato y un elevado nivel homocisteína estarían asociados a una menor ejecución cognitiva[22]. Esto podría contribuir a identificar sujetos en riesgo en forma precoz, aún cuando estos niveles de folatos y

de homocisteína no servirían para predecir cuanto sería el aumento de la declinación cognitiva[35]. La homocisteína es un marcador de la alteración del ciclo del metabolismo de un carbono que tendría un efecto neurotóxico directo que podría ser modificado según algunos autores por el nivel de vitamina $B_{12,}$ pero no necesariamente por el nivel de folato sérico. Es probable que en estos estudios, la asociación con folato no aparezca como significativa, debido a que en muchas de las poblaciones analizadas no se encuentran sujetos con deficiencias como resultado de la fortificación de alimentos.

La existencia de estudios que describen una relación entre folatos y función cognitiva que dependería del nivel sérico de vitamina B_{12}[30,52] determina la necesidad de revisar cuales son los parámetros utilizados para determinar su deficiencia. Esta consideración pareciera importante porque se ha observado que cuando se utiliza exclusivamente nivel sérico de vitamina B_{12} se subestima el déficit[52]. La incorporación de otros marcadores de deficiencia más sensibles como el AMM y la holotranscobalamina permitirían un mejor diagnóstico y una mejor identificación de las relaciones entre folato y vitamina $B_{12.}$ Se han establecido como puntos de corte adecuado para nivel sérico de vitamina B_{12} sobre 150 pmol/L basado en el menor nivel de AMM observado y de 300 pmol/L considerando el nivel más bajo de homocisteína[52,53].

De los seis estudios clínicos randomizados, solo uno evalúa el efecto exclusivo de la suplementación de ácido fólico (800 µg) en la función cognitiva. Los estudios que evalúan el efecto del ácido fólico, en conjunto con otras vitaminas del ciclo de folato, en la disminución del nivel de homocisteína y la función cognitiva no describen una asociación, destacando en algunos de ellos, que el mejor desempeño se observa en los sujetos no intervenidos[3,40]. Esta mejor respuesta podría corresponder a un efecto placebo o bien a un proceso de aprendizaje secundario a la repetición de las pruebas de evaluación cognitiva. A diferencia de los efectos observados en estos estudios, Durga et al.[38] describe resultados positivos asociados a la suplementación de ácido fólico que podrían ser atribuidos a las características de los sujetos estudiados, quienes presentaban al inicio altos niveles de homocisteína y valores normales de vitamina B_{12}. Sin embargo, este estudio no permite establecer si los efectos positivos descritos en relación a cognición se podrían observar también con menores dosis de ácido fólico.

Una limitante en los resultados de los estudios randomizados analizados es el tiempo de evaluación, que varía entre tres a veinticuatro meses, que podría ser insuficiente para observar los efectos derivados de la intervención. Las diferencias existentes al inicio de los estudios de variables tales como nivel educacional y función cognitiva, también son determinantes de los resultados al final del período de observación, pudiendo constituir una limitación sino son adecuadamente controladas. Estas diferencias pueden modificar las respuestas en las pruebas de función cognitiva, de tal modo que sujetos con una menor función cognitiva o diferente nivel educacional podrían tener resultados diferentes con pruebas de evaluación similares. Es importante considerar, además, que los sujetos estudiados por ser adultos mayores tienen en esta etapa de la vida un mayor riesgo de deterioro cognitivo que puede limitar la interpretación de los resultados.

La gran diversidad de pruebas utilizadas en los diversos estudios para evaluar función cognitiva limita la comparación de los resultados y donde una agregación de puntajes de las diferentes pruebas puede confundir aún más los resultados. Por ello, pareciera recomendable en futuros estudios, utilizar sólo pruebas estandarizadas y validadas por especialistas que permitan evaluar cada prueba por separado, conocer los resultados de pruebas combinadas y diferenciar los resultados según área cognitiva.

Al igual que lo descrito en otras revisiones sistemáticas y metanálisis[54-56], esta revisión no permite concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto positivo en la función cognitiva de los adultos mayores. Considerando los resultados de algunos estudios que muestran que bajos niveles séricos de folatos y vitamina B_{12} determinarían niveles elevados de homocisteína, un factor de riesgo independiente para deterioro cognitivo y considerando que otros estudios describen una mayor velocidad de deterioro cognitivo con niveles elevados de folato sérico cuando coexiste con un bajo nivel sérico de vitamina B_{12}, pareciera recomendable como medida precautoria, revisar los niveles de fortificación de alimentos, en especial en los países con fortificación mandataria de ácido fólico, así como también la entrega de suplementos que lo contienen, para así mantener el efecto preventivo de deterioro cognitivo en la deficiencia de folatos, pero limitando una ingesta elevada, especialmente cuando ésta se asocia a un déficit de vitamina B_{12}.

Referencias

1. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007; 11 (2): 132-5).
2. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull* 2006; 69 (1): 1-19).
3. Smith PJ, Blumenthal JA. Diet and neurocognition: review of evidence and methodological considerations. *Curr Aging Sci* 2010; 3 (1): 57-66.
4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin $B_{12,}$ pantothenic acid, biotin, and choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
5. Quadri P, Fragiacomo C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M et al. Homocysteine, folate, and vitamin B_{12} in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (1): 114-22
6. Mischoulon D, Raab MF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl. 10): 28-33.

7. Reynolds E. Vitamin B_{12}, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5 (11): 949-60.
8. Castillo C, Tur JA, Uauy R. Flour fortification with folic acid in Chile. Unintended consequences. *Rev Med Chil* 2010; 138 (7): 832-40.
9. Lawrence MA, Chai W, Kara R, Rosenberg IH, Scott J, Tedstone A. FDA. Examination of selected national policies towards mandatory folic acid fortification. *Nutr Rev* 2009; 67 (Suppl. 1): S73-8.
10. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy* 2007; 83 (2-3): 295-303.
11. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Verdugo R, Lavados M, Castillo J et al. Prevalence of vitamin B_{12} deficiency in older adults]. *Rev Med Chil* 2010; 138 (1): 44-52.
12. Hirsch S, De la Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B_{12} deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132 (2): 289-91.
13. Feng L, Ng TP, Chuah L, Niti M, Kua EH. Homocysteine, folate, and vitamin B_{12} and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (6): 1506-12.
14. De Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (3): 728-34.
15. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B_{12} interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B_{12} deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 702S-6S.
16. Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007; 7: 41.
17. Kim Yi. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51 (3): 267-92.
18. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002; 93: 249-253.
19. Choumenkovitch SF, Selhub, Wilson PF, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques P. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nut* 2002; 132: 2792-2798.
20. Kim JM, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Park WY, Kim SJ et al. Folate, vitamin B(12), and homocysteine as risk factors for cognitive decline in the elderly. *Psychiatry Investig* 2008; 5 (1): 36-40.
21. Tettamanti M, Garrì MT, Nobili A, Riva E, Lucca U. Low folate and the risk of cognitive and functional deficits in the very old: the Monzino 80-plus study. *J Am Coll Nutr* 2006; 25 (6): 502-8.
22. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B_6, and B_{12} as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118 (2): 161-7.
23. Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN, Green R et al. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (6): 1346-52.
24. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Molloy AM, Nexo E, Ueland PM et al. Folate and vitamin B_{12} status in relation to cognitive impairment and anaemia in the setting of voluntary fortification in the UK. *Br J Nutr* 2008; 100 (5): 1054-9.
25. Vidal JS, Dufouil C, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine, folate and cognition in a large community-based sample of elderly people-the 3C Dijon Study. *Neuroepidemiology* 2008; 30 (4): 207-14.
26. Lee LK, Shahar S, Rajab N. Serum folate concentration, cognitive impairment, and DNA damage among elderly individuals in Malaysia. *Nutr Res* 2009; 29 (5): 327-34.
27. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B_{12} status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (1): 193-200.
28. Selhub J, Savaria MS, Jaques PF. In vitamin B_{12} deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104 (50): 19995-20000.
29. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (5): 927-33.
30. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1733-44.
31. Miller JW, Garrod MG, Allen LH, Haan MN, Green R. Metabolic evidence of vitamin B_{12} deficiency, including high homocysteine and methylmalonic acid and low holotranscobalamin, is more pronounced in older adults with elevated plasma folate. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (6): 1586-92.
32. Álvarez-Sabin J, Donato JM. Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. H*ipertensión y riesgo cardiovascular* 2004; 21 (1): 38-42.
33. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, et al. Homocysteine, vitamin B_{12}, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (4): 866-71.
34. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (3): 627-35.
35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA et al. Dietary folate and vitamin B_{12} intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62: 641-5.
36. Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, Mungas DM, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (2): 511-7.
37. Kang JH, Irizarry MC, Grodstein F. Prospective study of plasma folate, vitamin B_{12}, and cognitive function and decline. *Epidemiology* 2006; 17 (6): 650-7.
38. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9557): 208-16.
39. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B_{12} deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 361-70.
40. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354 (26): 2764-72.
41. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R et al. Vitamins B_{12}, B_6, and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010; 75 (17): 1540-7.
42. Stott DJ, MacIntosh G, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Langhorne P, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (6): 1320-6.
43. Lewerin C, Matousek M, Steen G, Johansson B, Steen B, Nilsson-Ehle H. Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: a placebo-controlled randomized study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (5): 1155-62.
44. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324 (7352): 1512-5.
45. Iskandar BJ, Nelson A, Resnick D, Skene JH, Gao P, Johnson C et al. Folic acid supplementation enhances repair of the adult central nervous system. *Ann Neurol* 2004; 56 (2): 221-7.

46. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B_{12} deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002; 58 (9): 1395-9.
47. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M et al. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005; 65 (9): 1402-8.
48. Quinlivan EP, Gregory JF 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 221-5.
49. Brown RD, Langshaw MR, Uhr EJ, Gibson JN, Joshua DE. The impact of mandatory fortification of flour with folic acid on the blood folate levels of an Australian population. *Med J Aust* 2011; 194 (2): 65-7.
50. Quinlivan EP. In vitamin B_{12} deficiency, higher serum folate is associated with increased homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (5): E7.
51. Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: role of vitamin B_{12} and folate. *Br Med Bull* 1999; 55 (3): 669-82.
52. Selhub J, Jacques PF, Dallal G, Choumenkovitch S, Rogers G. The use of blood concentrations of vitamins and their respective functional indicators to define folate and vitamin B12 status. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2 Suppl.): S67-73.
53. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B_{12} status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 959-61.
54. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B_6, B_{12}, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 (1): 21-30.
55. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B_{12} for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD004514.
56. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010; 123 (6): 522-527.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):103-108
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Revisión

Influence of the dietary intake of medium chain triglycerides on body composition, energy expenditure and satiety; a systematic review

A. C. Rego Costa, E. L. Rosado and M. Soares-Mota

Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC). Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Brasil.

Abstract

Increased prevalence of obesity is associated with the growth of chronic degenerative diseases. One of the main factors associated with this increase is the change in nutritional status of individuals. Medium chain triglycerides (MCT) are rapidly metabolized and less stored in the adipose tissue, being a possible tool for weight control. In order to analyze the influence of consumption of this lipid on satiety, body composition and energy expenditure (EE), a literature review was performed of controlled clinical studies reported in PUBMED and ELSEVIER between the years 2000 and 2010. Fourteen articles were selected presenting short and long-term intervention. Among these, six showed a decrease in body mass of individuals, with consequent loss of weight. Only one showed a positive effect on satiation and four showed an increase in EE. Thus the results are inconclusive and there is a need for further controlled studies with standardized amounts of MCT, so that its use can become an alternative for obesity nutritional treatment.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:103-108)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5369

Key words: *Energy balance. Satiety. Medium chain triglycerides. Obesity.*

INFLUENCIA DE LA INGESTA DIETÉTICA DE LOS TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL, EL GASTO ENERGÉTICO Y LA SACIEDAD; UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Resumen

El aumento de la prevalencia de obesidad se asocia con el crecimiento de las enfermedades crónicas no transmisibles. Uno de los principales factores asociados a este aumento es el cambio en el estado nutricional de los individuos. Los triglicéridos de cadena media (TCM) tienen el metabolismo rápido y menor capacidad de almacenamiento en el tejido adiposo, siendo una posible herramienta para controlar el peso corporal. Con el objetivo de evaluar la influencia del consumo de este lípido en la saciedad, la composición corporal y el gasto energético (GE) se realizó un levantamiento bibliográfico de estudios clínicos controlados reportados en PUBMED y ELSEVIER entre los años 2000 y 2010. Catorce artículos fueron seleccionados para la intervención en corto y largo plazo. Entre ellos, seis mostraron disminución de la masa corporal de los individuos, con la consiguiente pérdida de peso. Solamente uno mostró efecto positivo en la satisfacción y cuatro mostraron aumento en el GE de los individuos. Por lo tanto, los resultados son inconclusivos y hay necesidad de más estudios controlados con cantidades estandarizadas de TCM, para que su utilización pueda convertirse en una alternativa para el tratamiento nutricional de la obesidad.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:103-108)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5369

Palabras clave: *Balance energético. Saciedad. Triglicéridos de cadena media. Obesidad.*

Introduction

Obesity can be defined as an excessive accumulation of fat in the adipose tissue and is associated with other morbidities such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, stroke and some types of cancers.[1] An important factor that has contributed to the rapid increase in cases of obesity among the population is the change in dietary patterns of individuals, mainly characterized by increased consumption of energy dense foods, rich in sugar and saturated fatty acids, combined with a sedentary lifestyle.[2,3,4]

The central nervous system (CNS) is responsible for controlling food ingestion and energy expenditure by means of short and long term mechanisms that act by stimulating or inhibiting food intake and regulating the body fat stores, respectively.[5,6] The ingestion of certain

Correspondence: Eliane Lopes Rosado.
E-mail: elianerosado@nutricao.ufrj.br

Recibido: 26-VI-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

nutrients can promote physiological responses that induce greater satiation and satiety.[7,8,9,10] Satiation is the process initiated during food consumption which leads to cessation of appetite and determines the end of the meal. Satiety is the stage where there is a decrease of hunger as a result of ingestion, related to the time that an individual can go without food after a meal. Thus, satiation controls the size of a meal and satiety its frequency.[8,11] Satiety appears to be influenced by the distribution of dietary macronutrients. Studies show that lipid-rich diets result in higher energy consumption due to the fact that lipids stimulate less the pathways responsible for satiety when compared to carbohydrates and proteins.[7,12,13] Moreover, it is suggested that lipid quality in the diet interferes with its satiating potential. Flint et al. (2003)[14] reported that the lipids possess distinct metabolic pathways according to their composition, differently affecting appetite. There has been an increase in studies aimed to stimulate the consumption of lipids which are apparently more favorable to eating patterns, such as medium chain triglycerides (MCT).

The MCT are molecules consisting of three saturated fatty acids chain containing 6 to 12 carbons each. They are absorbed directly into the portal circulation and do not suffer from re-esterification in intestinal cells. MCT are transported to the liver where they are predominantly metabolized by β-oxidation.[15] In contrast, long-chain triglycerides (LCT), commonly found in Western diets, are absorbed in the intestine and incorporated to chylomicrons, where they undergo re-esterification to reach the bloodstream via the lymphatic system. Within the bloodstream, lipoprotein lipases hydrolyze the LCT into smaller molecules such as monoglycerides and fatty acids, or they can be captured by diverse tissues such as muscle tissues and undergo oxidation, or be stored in adipose tissue.[16,17]

In addition to faster metabolism and less storage in adipocytes, MCT promote increased total energy expenditure of the individual.[18] Thus, the development of preparations with a greater content of these triglycerides may aid in control of body weight and reduce the harmful effects of obesity.[16,18]

The objective of this literature review is to determine if consumption of MCT favors control of food intake, energy expenditure and body composition in obese individuals.

Methodology

A literature review was performed of clinical controlled studies published in PUBMED and ELSEVIER between the years of 2000 and 2010, containing the keywords "medium-chain triglycerides", "appetite", "satiety", "body composition" and "obesity". Based on these keywords, 20 studies were consulted and included in the table those which are performed on humans, relating MCT intake, satiety, energy metabolism and body composition. Experimental studies performed on animals and review papers were excluded. Ultimately, a total of 14 articles were analyzed that met the inclusion criteria.

The results are shown in the table, which describe the selected studies, the number of participants included, characteristics of dietary intervention, variables analyzed and their outcomes and conclusions.

Results

A total of 14 studies were analyzed, of which 7 evaluated satiety, 8 assessed body composition and 6 assessed the energy expenditure (EE). Only one study (7%) found a positive effect on satiety, 6 (43%) found a positive effect on body composition and 4 (29%) found a positive effect on EE, with the use of MCT.

Wymelbeke et al. (2001)[19] was the only group that showed a positive effect of MCT consumption on satiety. The study was conducted with eutrophic individuals, who consumed the majority of MCT in meals when compared to those who also examined satiety. Studies evaluating the effect of MCT on body composition showed a positive effect related to the body mass index (BMI) of the participants. Of the 6 studies in which this effect was observed, most were performed with overweight or obese individuals (BMI < 25 kg/m^2). Of the four studies in which the positive effect on the EE was observed, two showed a positive correlation with body composition, both being performed in overweight individuals.

The studies shown in the table indicate that the positive effect on body composition and EE resultant of MCT intake occurs after at least 4 weeks of consumption. However, Krotkiewski et al. (2001)[20] showed that this effect, at least on body composition, is only really significant in the first two weeks of consumption, thus suggesting a possible metabolic adaptation.

Discussion

Over the years, with the increase in obesity diverse therapeutic proposals for treatment of this epidemic were emerged. Many studies have considered the important role of the fatty acids metabolism on the energy balance and hence on the regulation of food intake through different mechanisms in the central nervous system.[33] Wiley & Leveili in 1973,[34] already reported that MCT may represent a dietary tool, aiding in weight loss by interfering in the synthesis and accumulation of fat in adipose tissue. The MCT undergo rapid hepatic oxidation and are little stored, inducing adipose tissue response similar to a diet which occurs in situations of low-fat diet.

Flatt et al. (1985)[35] evaluated the greater efficiency of hypolipidic diets on weight loss in healthy individuals, but also reported that consumption of MCT resulted in a greater EE compared to the lipid-reduced

Table I
Influence of MCT on body composition, energetic metabolism and satiety

Author	*Participants*	*Characteristics of intervention*	*Variables analyzed*	*Results*
Barbera et al., 2000[21]	9 healthy participants: 6♂and 3♀.	Three groups were randomly formed, receiving different infusions in 2 days: 0.9% saline, 20% LCT (oleic and linoleic) and 22% MCT (octanoic and decanoic), with the objective of analyzing endocrine, motor and sensory responses during duodenal perfusion with one of these infusions. Finally, the gastric sensation was analyzed via VAS.	Gastric sensations: satisfaction, fullness, bloating, nausea and pain; gastrointestinal hormones: somatostatin, pancreatic polypeptide, neurotensin, gastric inhibitory peptide and CCK.	The infusion of LCT induced satiation relaxed the gastric fundus and stimulated the release of hormones including CCK. The infusion of MCT only induced gastric relaxation, not sufficient to increase satiation. The gastric relaxation promoted by MCT may have been promoted by CCK-independent mechanisms.
Tsuji et al., 2001[22]	78 healthy ♂ and ♀ BMI > 23 kg/m^2: n = 26 (MCT) and n = 30 (LCT); BMI < 23 kg/m^2: n = 15 (MCT) and n = 7 (LCT).	Individuals were randomly grouped in two groups: high MCT or LCT (60 g of total fat/day), who consumed 10 g MCT or LCT at breakfast during 12 weeks. On all days the participants filled out a alimentary diary, controlling the energy and lipid content of the meals.	Body weight; waist and hip circumferences; laboratory variables: TG, TC, ketone bodies, AST, ALT, gamma-GTP; adiposity.	In both groups weight and body fat decreased, but individuals with a BMI greater than 23 kg/m^2 showed a larger reduction in the MCT group (-3.86 ± 0.3 kg) compared with LCT (-2.75 ± 0.2 kg). The MCT were more effective in overweight individuals.
Wymelbeke et al., 2001[19]	9 healthy ♂ (BMI: 21.9 ± 1.7 kg/m^2)	Study was divided in 4 sessions, in which the standard lunch was supplemented with a lipid substitute (15 g), or MCT (35 g), or LCT (32 g), or with maltodextin (50 g) + LCT (8 g). Dinner was composed of 30 different foods served *ad libitum.*	Sensation of hunger and food intake; Lipid, carbohydrate and protein oxidation; laboratory variables: glucose, insulin, triglycerides and fatty acids.	The oxidation of carbohydrates was lower and lipid oxidation increased after the meal supplemented with MCT and LCT. Food intake was lower after consumption of MCT, suggesting an important role of lipids on satiation, but energy expenditure did not significantly differ between groups.
Kovacs et al., 2001[23]	7 ♂ and 14 ♀ overweight individuals (BMI: 27.6 ± 2.0 kg/m^2)	Study was divided into three periods of intervention, lasting two weeks each. The individuals consumed three meals individually selected and four isoenergetic snacks (cereal bar) without supplementation or supplemented with 500 mg of HCA (inhibitor of ATP-citrate lyase) or supplemented with 500 mg of HCA + 3g of MCT daily.	Body weight; eating behavior; energy consumption; mood.	There was weight loss after 2 weeks of treatment, but no difference was observed between them. Energy consumption was similar among treatments, being lower than the predicted energy expenditure. Supplementation of HCA or HCA + MCT did not increase satiety or decrease energy consumption under conditions of negative energy balance.
Krotkiewski, 2001[20]	66 ♀ obese individuals (BMI > 30 kg/m^2)	Participants were randomized divided into three groups and received an isoenergetic diet (578.4 kcal) with very-low-calorie diet (VLCD) enriched with MCT (8 g), LCT (9.9 g) or lipids (3 g) and carbohydrates for 4 weeks. Twice a week the participants responded to VAS 5 minutes before dinner, and 5, 20, 40 and 120 minutes after dinner.	Body composition: free fat mass, body fat; body weight; BMI; waist and hip circumference; laboratory variables: glucose, insulin, C-peptide, cholesterol, and triglycerides; -hydroxy butyrate serum, concentration of nitrogen in urine; sensations of hunger and satiety.	The MCT group, unlike the LCT and hypolipidic diets showed weight loss in the first 2 weeks. The contribution of BF was higher for weight loss. There was an increase in the concentration of ketone bodies and decrease in nitrogen excretion. The sensation of hunger was lower, in parallel with changes in the concentration of ketone bodies, an effect that declined indicating a possible metabolic adaptation.
Bendixen et al., 2002[24]	11 ♂ eutrophic individuals (BMI: 22.5 ± 0.6 kg/m^2).	Liquid meal with 0.9 g test fat/kg, offered at breakfast. Subjects were randomly assigned to four types of fat (conventional and modified with regards to position of MCFA) in four days for different tests. The *ad libitum* lunch was monitored and motivation eating was evaluated throughout the study by VAS.	Subjective sensations of: appetite, thirst, comfort, and desire for specific types of food; *ad libitum* energy consumption; palatability; EE; substrate oxidation.	There was no difference in EE, substrate oxidation, energy consumption and appetite among the 3 types of modified lipids, indicating that the position of MCFA in the glycerol molecule has no effect on these variables.
Kasai et al., 2003[25]	82 ♂ and ♀ eutrophic individuals (BMI: 24.6 ± 0.3 kg/m^2)	Participants consumed a breakfast composed of 14 g LCT or MLCT (14% MCT + 86% LCT) during 12 weeks. Large meals were standardized and consumed by both groups.	Body weight; waist circumference and abdominal circumference, body fat, visceral and subcutaneous adiposity; laboratory variables: total cholesterol and triglycerides, HDL, LDL, insulin, glucose and ketone bodies.	Consumption of the MLCT diet for 12 weeks decreases body weight and visceral and subcutaneous adiposity. It also reduced total cholesterol intake after 8 weeks. The results suggest that consumption of MLCT in the long term can reduce the weight and body fat.

Table I *(cont.)*
Influence of MCT on body composition, energetic metabolism and satiety

Author	*Participants*	*Characteristics of intervention*	*Variables analyzed*	*Results*
St-Onge et al., 2003[26]	24 ♂ overweight (BMI: 25-31 kg/m²).	Subjects consumed a diet (with 40% lipid) high MCT (64.7%) or LCT (75%) for 28 days. Energy expenditure and body composition were assessed before and after intervention.	Body weight; body composition; EE; fecal fat excretion and satiety.	High MCT diet reduced the total adiposity in overweight individuals, probably due to the increase in EE (1.04 ± 0.02 kcal/min and 0.99 ± 0.03 kcal/min) and lipid oxidation (0.052 ± 0.003 g/min and 0.044 ± 0.003 g/min) for MCT and LCT, respectively.
St-Onge et al., 2003[27]	17 ♀ obese (BMI: 31.8 ± 0.9 kg/m²).	Study consisted of two phases with 27 days each (crossover), in which participants were randomly assigned to two diets (with 40% lipid): high LCT (75%) or MCT (50%). In the first phase they consumed one of the diets and in the second phase consumption was alternated. The phases were separated by a 4 to 8-week washout period.	Body weight; body composition; EE; lipid oxidation and fecal fat excretion.	The average EE values (0.95 ± 0.019 *vs* 0.90 ± 0.025 kcal/min) and lipid oxidation (0.080 ± 0.0026 *vs* 0.075 ± 0.0022 g/min) were greater in the MCT group. However, there was no association with a significant effect on body composition.
St-Onge & Jones, 2003[28]	24 ♂ overweight (BMI: 28.2 ± 0.4 kg/m²).	Study consisted of two phases with 28 days each, in which participants were randomly assigned to two diets (with 40% lipid): high LCT (75%) or MCT (50%). Two meals a day were supplied under supervision. The phases were separated by a 4-week washout period.	Body weight; body composition; EE and lipid oxidation.	Consumption of MCT increased EE and lipid oxidation, which is related to the initial BMI of the participants.
Ogawa et al., 2007[29]	20 eutrophic participants: 9 ♂ and 11 ♀ (BMI: 21.7 kg/m²).	Liquid meal with 14g MLCT [medium-chain fatty acids (12%) + long] or LCT (rapeseed oil) for breakfast.	Oxygen consumption; respiratory quotient and baseline EE.	The consumption of MLCT increased dietary induced thermogenesis, compared to LCT (EE was 13.5 kcal higher), suggesting that this may be one of the mechanisms by which MCT reduce body fat accumulation.
Roynette et al., 2008[30]	23 ♂ overweight (BMI: 28.4 ± 2.81 kg/m²).	Study consisted of two phases with 42 days each, in which participants were randomly assigned to two diets (with 40% lipid): with extra virgin olive oil (OO) or MCT (OSt) (16 g/meal). A daily meal was served under supervision. The phases were separated by a 4 to 8- week washout period.	Body weight; body composition; EE and lipid oxidation.	No differences were observed between the variables. The use of OO may have been an inappropriate control for assessing EE and body composition since it also increases lipid oxidation.
St-Onge & Bosarge, 2008[31]	31 ♂ and ♀ (BMI: between 27 and 33 kg/m²).	Participants were randomly assigned to two weight loss programs (MCT or olive oil) for 16 weeks. They consumed 18-24 g of MCT or olive oil as part of a hypocaloric diet (1,500 kcal/day ♀ and 1,800 kcal/day ♂).	Body weight; body composition.	The MCT group showed greater weight loss and reduction in the percentage of total body fat and visceral adipose tissue. The authors suggest that consumption of MCT in a dietary plan increased weight loss.
Poppitt et al., 2010[32]	18 ♂ eutrophic individuals (BMI: 22.8 ± 1.8 kg/m²).	The study was divided into three occasions with intervals of 4 days. At breakfast the participants received muffins rich in the test fat type [MCT (10 g), LCT (52 g) or fractions of milk fat (3 g)]. Lunch was *ad libitum* and motivation for eating was assessed throughout the study by VAS.	Subjective sensations of hunger, satiety, satiation, and nausea; sensory evaluation of the test meals; laboratory variables: glucose, total triglycerides and insulin concentrations.	Although there is a tendency for increased TG concentrations after consumption of diets rich in MCT or milk fractions, there was no effect on satiety or food intake, compared with a diet rich in LCT.

Legend: ♂: Male; ♀: Female; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BF: Body fat; BMI: Body mass index; CCK: Cholecystokinin; EE: Energy expenditure; FFM: Free fat mass; Gama-GTP: Gamma-glutaryl transpeptidase; HCA: Hydroxycitrate (induces hepatic fatty acid oxidation); LCT: Long-chain triglycerides; MCFA: Medium chain fatty acids; MCT: Medium-chain triglycerides; MLCT: Medium and long-chain triglycerides; MUFA: Monounsaturated fatty acids; OO: Olive oil; OSt: Structured oil; PUFA: Polyunsaturated fatty acids; SFA: Saturated fatty acids; TC: Total cholesterol; TG: Triglycerides VAS: Visual analogue scale; VLCD: Very low calorie diet.

diet. Ogawa et al. (2007)[29] also reported an increase in diet-induced thermogenesis (DIT) in normal individuals after a meal rich in MCT. The DIT representing about 10% of daily EE and plays an important role in the energy balance of the individual.[36]

Animal studies have shown convincing results regarding the increase in EE and decrease in adipose tissue, with subsequent weight loss after the use of MCT.[15,37,38] However, in humans the results are controversial, as shown by St-Onge et al., 2003[26,27] and St-Onge & Jones, 2003.[28] In the first study, the high MCT diet improved total adiposity in overweight individuals, probably due to increased EE and lipid oxidation. In the second study, the EE and lipid oxidation were higher after consumption of MCT, but was not associated with a significant effect on body composi-

tion.[27] In a third study, St-Onge & Jones (2003)[28] showed that consumption of MCT increased EE and lipid oxidation, being related to the BMI of the participants. Tsuji et al. (2001)[22] had already observed an improvement in lipid oxidation in subjects who were overweight when compared to health individuals. In contrast, Roynette et al. (2008)[30] observed no significant differences in weight, body composition, EE and lipid oxidation after consumption of olive oil or MCT in the long term, even in overweight individuals. However, these data may have resulted from the fact that olive oil was the lipid control used in this study and can increase lipid oxidation itself; MCT consumption was also lower than that of other studies.[26,27,28]

With the objective of evaluating the influence of nutrients on gastrointestinal sensations, Barbera et al. (2000)[21] compared the different effects of MCT and LCT on gastric tone and plasma concentrations of intestinal hormones. An important finding of this group was that release of CCK and other intestinal hormones was not increased after duodenal infusion of MCT, compared in the group receiving LCT. However both groups showed relaxation of the gastric fundus, which plays an important role in the induction of satiation, possibly by stimulating peripheral vagal nerves. Thus, gastric relaxation may be a possible mechanism by which MCT decrease food intake after a meal , being independent of CCK release, which differs from the LCT group.[19]

One of the main sources of MCT is coconut oil, in which the content of medium-chain fatty acids is about 50% of its total composition.[18] However, due to its low melting point, it may not the best source of MCT to be incorporated into the diet. Study with a new oil composed of MCT and LCT in a daily dose of 14g (with 1.7 g of MCT), for 12 weeks showed a significant reduction in body weight and adipose tissue (subcutaneous and visceral), suggesting that consumption of this oil might an efficient nutritional tool for obese individuals.[25,39]

In the present review it was possible to verify that data related to increased satiety after consumption of MCT are quite controversial. Most studies showed no significant difference as to increased satiety and/or satiation related to lipid consumption. However positive results in relation to consumption of MCT versus LCT appear to be consistent with the parameters of body composition and EE. A relevant fact in the lack of consensus among the studies concerns the large variation in the amount of MCT provided in different studies due to lack of reference values for a minimum, ideal and maximum consumption in literature. Moreover, there isn't enough to long-term studies to identify either beneficial effects or potential harmful effects.[20,23]

Conclusion

The use of MCT may become an important alternative in the treatment of obesity, if playing a role in a complete and balanced diet. The beneficial effects of MCT are associated with improvement in body composition and increased EE, without obvious effects on food intake. Therefore, more studies are needed to establish the adequate amounts of MCT consumption and possible long term side effects, contributing to new understandings on diminished weight gain and improved quality of life for the population.

References

1. World Health Organization. Obesity and overweight, Disponivel em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html; 2006. Acessado em agosto de 2010.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. htttp://www.who.int/diet physicalactivity/publications/facts/obesity/en/:WHO; 2003. Acessado em abril de 2010.
3. Ministerio da Saúde, Brasil. Caderno de atençao básica – Obesidade. 12º ed, Brasilia, 2006.
4. Popkin BM. The nutrition transition: An overview of world patterns of change. *Nutrition Review* 2004; 62 (7): 140-143.
5. Schwartz WM, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404: 661-671.
6. Rodrigues AM, Suplicy RB, Radominski RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: Implicações na gênese da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (4): 398-409.
7. Rolls BJ. The role of energy density in the overconsumption of fat. *J Nutr* 2000; 130: 268-271.
8. Burton-Freeman B. Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr* 2000; 130: 272-275.
9. Burns AA, Livingstone MBE, Welch RW, Dunne A, Robson PJ, Lindmark L, Reid CA, Mullaney U, Rowland IR. Short-term effects of yoghurt containing a novel fat emulsion on energy and macronutrient intakes in non-obese subjects. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 1419-1425.
10. Blundell JE. Regulation of appetite and the management of obesity. In: International Textbook of Obesity, United Kingdom, 2001; 113-124.
11. Blundell JE, Macdiarmid JI. Fat as a risk factor for overconsumption: Satiation, satiety and patterns of eating. *Journal of the American Dietetic Association* 1997; 7: 63-69.
12. Blundell JE, Stubbs JR. Diet composition and the control of food intake in humans. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds). Handbook of obesity. Marcel Dekker, 1045, 1998.
13. Hermsdorff HHM, Volp ACP, Bressan J. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion* 2007; 57 (1): 33-42.
14. Flint A, Helt B, Raben A, Toubro S, Astrup A. Effects of different dietary fat types on postprandial appetite and energy expenditure. *Obesity Research* 2003; 11: 1449-1455.
15. Ooyama K, Kojima K, Aoyama T, Takeuchi H. Decrease of food intake in rats after ingestion of medium-chain triacylglycerol. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009; 55: 423-427.
16. St-Onge MP, Jones PJH. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr* 2002; 132: 329-332.
17. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 2003; 5: 437-444.
18. Yago-Ayerdi SG, Vaquero MP, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 191-202.
19. Wymelbeke VV, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Substrate oxidation and control of food intake in men after a fat-substitute meal compared with meals supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triacylglycerols, or medium-chain triacylglycerols. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 620-630.

20. Krotkiewski M. Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 1393-1400.
21. Barbera R, Peracchi M, Brighenti F, Cesana B, Bianchi PA, Basilisco G. Sensations induced by medium and long chain triglycerides: role of gastric tone and hormones. *Gut* 2000; 46: 32-36.
22. Tsuji H, Kasai M, Takeuchi H, Nakamura M, Okazaki M, Kondo K. Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women. *Journal of Nutrition* 2001; 131: 2853-2859.
23. Kovacs EMR, Westerterp-Plantenga MS, De Vries M, Brouns F, Saris WHM. Effects of 2-week ingestion of (-) hydroxycitrate and (-)- hydroxycitrate combined with medium-chain triglycerides on satiety and food intake. *Physiology & Behavior* 2001; 74: 543-549.
24. Bendixen H, Flint A, Raben A, Høy C-E, Mu H, Xu X, Bartels EM, Astrup A. Effect of 3 modified fats and a conventional fat on appetite, energy intake, energy expenditure, and substrate oxidation in healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 75: 47-56.
25. Kasai M, Nosaka N, Maki H, Negishi S, Aoyama T, Nakamura M, Suzuki Y, Tsuji H, Uto H, Okazaki M, Kondo K. Effect of dietary medium - and long ± chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2003; 12 (2): 151-160.
26. St-Onge M-P, Ross R, Parsons WD, Jones PJH. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men. *Obesity Research* 2003; 11: 395-402.
27. St-Onge M-P, Bourque C, Jones PJH, Ross R, Parsons WE. Medium-versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 95-102.
28. St-Onge M-P, Jones PJH. Greater rise in fat oxidation with medium-chain triglyceride consumption relative to long-chain triglyceride is associated with lower initial body weight and greater loss of subcutaneous adipose tissue. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 1565-1571.
29. Ogawa A, Nosaka N, Kasai M, Aoyama T, Okazaki M, Igarashi O, Kondo K. Dietary medium-and long-chain triacylglycerols accelerate diet-induced thermogenesis in humans. *Journal of Oleo Science* 2007; 6: 283-287.
30. Roynette CE, Rudkowska I, Nakhasi DK, Jones PJH. Structured medium and long chain triglycerides show short-term increases in fat oxidation, but no changes in adiposity in men. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2008; 18: 298-305.
31. St-Onge M-P, Bosarge A. Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 621-626.
32. Poppitt SD, Strik CM, MacGibbon AKH, McArdle BH, Budgett SC, McGill A-T. Fatty acid chain length, postprandial satiety and food intake in lean men. *Physiology & Behavior* 2010; 101: 161-167.
33. Ronnett GV, Kim E-K, Landree LE, Tu Y. Fatty acid metabolism as a target for obesity treatment. *Physiology & Behavior* 2005; 85: 25-35.
34. Wiley JH, Leveille GA. Metabolic consequences of dietary medium-chain triglycerides in the rat. *J Nutr* 1973; 103: 829-835.
35. Flatt JP, Ravussin E, Acheson KJ, Jequier E. Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances. *J Clin Investig* 1985; 76: 1019-1024.
36. Himms-Hagen J. Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. Implications for obesity. *Eng J Med* 1984; 311: 1549-1558.
37. Yost TJ, Eckel RH. Hipocaloric feeding in obese women: metabolic effects of medium-chain triglyceride substitution. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 326-330.
38. Bach AC, Ingenbleek Y, Frey A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res* 1996; 37: 708-726.
39. Aoyama T, Nosaka N, Kasai M. Research on the nutritional characteristics of medium-chain fatty acids. *J Med Invest* 2007; 54: 385-388.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):109-115
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

The Food Dome: dietary guidelines for Arab countries

A. O. Musaiger

Nutrition and Health Studies Unit. Deanship of Scientific Research. University of Bahrain and Arab Center for Nutrition. Bahrain.

Abstract

Dietary guidelines are important tool for selection a healthy diet. There is no special dietary guidelines for Arab people. Health Institutes are mainly using the Western dietary guidelines, such as American Food Pyramid. The objective of this paper therefore, was to summarize the steps taken by Arab Centers for Nutrition to establish 'Food Dome', the dietary guidelines for the Arab countries. The development of Food Dome was done in eight steps as: 1) Identification of the current nutrition problems,2) Identification of current food consumption patterns, 3) Identification of food groups used in the region, 4) Identification of specific foods within each group, 5) Estimation of nutritional profile for each group, 6) Identification the serving sizes for each group, 7) Incorporating physical activity into the food guidelines, 8) Identification of the pictorial illustration for the food guidelines. This Food Dome provides dietary guidelines for the Arab people to prevent the risk of diet-related diseases. It is also a useful tool for nutrition education. However, more testing in the target population is needed to evaluate the understanding of messages delivered by this Food Dome.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:109-115)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5458

Key words: *Dietary guidelines. Serving sizes. Healthy diet. Arab.*

LA CÚPULA ALIMENTARIA: GUÍAS DIETÉTICAS PARA LOS PAÍSES ÁRABES

Resumen

Las guías dietéticas son una herramienta importante para la selección de una dieta saludable. No existen guías dietéticas específicas para las personas de origen árabe. Los Institutos de Salud utilizan principalmente las guías dietéticas occidentales, como la Pirámide americana de la alimentación. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es el de resumir los pasos dados por los Centros Árabes para la Nutrición para establecer la "Cúpula alimentaria", las guías dietéticas para los países árabes. El desarrollo de la Cúpula alimentaria se realizó en ocho pasos: 1) Identificación de los problemas nutricionales actuales; 2) Identificación de los patrones actuales de consumo de alimentos; 3) Identificación de los grupos de alimentos usados en la región; 4) Identificación de alimentos concretos dentro de cada grupo; 5) Estimación del perfil nutricional para cada grupo; 6) Identificación las raciones servidas para cada grupo; 7) Incorporación de la actividad física dentro de las guías alimentarias; 8) Identificación de la ilustración pictórica para las guías alimentarias. Esta Cúpula alimentaria proporciona unas guías dietéticas para la gente árabe para prevenir el riesgo de las enfermedades relacionadas con la dieta. También es una herramienta útil para la educación nutricional. Sin embargo, se necesitan pruebas adicionales en la población diana para evaluar la comprensión de los mensajes suministrados por esta Cúpula alimentaria.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:109-115)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5458

Palabras clave: *Guías dietéticas. Tamaño de las porciones. Dieta saludable. Árabe.*

Introduction

The need for the establishment of dietary guidelines for Arab countries has been emphasized at several conferences and meetings organized in the Arab region.[1-3] In general, the guidelines used in this region differ from country to another. However, the American Food Pyramid is widely used in most health and educational institutes in the region. Since this Food Pyramid was designed for the American people, an attempt was made to develop food guidelines for the Arab countries. This paper summarizes the steps taken to develop such food guidelines, provides a pictorial presentation of these guidelines, and the specific recommendations for the use of the guidelines for vulnerable groups. It is worth mentioning that these dietary guidelines can be modified by any Arab country to suit its nutritional status.

It was suggested that the dietary guidelines for Arab countries should consider the following criteria:

Correspondence: Abdulrahman O. Musiager.
Director Arab Center for Nutrition.
Head of Nutrition and Health Studies Unit.
Deanship of Scientific Research.
University of Bahrain.
P.O. Box 26923 Manama. Kingdom of Bahrain.
E-mail: amusaiger@gmail.com

Recibido: 29-VIII-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

1. The pictorial presentation used for the guidelines should reflect the culture of the region and should be common to and acceptable to all Arab countries.
2. The foods illustrated in each food group should be common and widely consumed by Arab people.
3. The food groups should focus on food that can contribute to the prevention of most diet-related diseases that are prevalent in the Arab region.
4. Daily servings for each group should be provided, taking into consideration the current serving sizes used in the region.
5. Due to the high prevalence of obesity and other chronic diseases, physical activity recommendations should be clearly considered in these guidelines.
6. Specific nutrition recommendations for vulnerable groups should be provided.

Development of the dietary guidelines

Step 1: Review the current nutrition problems

Two types of nutritional problems are apparent in the Arab countries: those associated with deficient in nutrients intake such as underweight, anemia and goiter. And those associated with change in lifestyle and dietary habits such as heart disease, obesity, diabetes, osteoporosis and some types of cancer.

Low birth weight (less than 2.5 kg) is common in the Arab region. It ranged from 6% in Lebanon to 32% in Yemen.[4] Under nutrition among preschool children is highly prevalent. Stunting (low height for age) and underweight (low weight for age) are widely prevalent. The proportion of stunting among this age group ranges from 8% in Qatar to 53% in Yemen, while that for underweight ranges from 4% in Algeria to 46% in Yemen. Underweight has been also reported among school children (6-11 years) and adolescents (12-18 years) in many Arab countries. Studies in Egypt, Lebanon, Tunisia, Jordan, Yemen and Arab Gulf countries showed that the prevalence of underweight ranged from 10% to 35% among school children and 5% to 25% among adolescents.[4-6]

Anemia, particularly iron deficiency anemia, is dominant. The prevalence among preschoolers to be 17-70% with it being lower in adolescents (14-42%), and around 11-40% in pregnant women.[7] In general, vitamin A deficiency in the Region prevails at mild to moderate levels. National surveys conducted from 1990-2000 estimated that the prevalence of vitamin A deficiency among children 0-72 months, decreases from 32.6% in 1990 to 28% in 2000.[6]

There is a relatively high prevalence of hypovitaminosis D in Arab countries, despite the sunny environment. Studies showed that the prevalence of low bone mass in the Arab world is higher than in Western countries.[8-9] In Qatar, which is one of the highest per capita income in the world, it was found that the prevalence of vitamin D deficiency among adolescents aged 11-16 years was 68%, with low exposure to sunlight and inadequate intake of vitamin D were the main factors responsible for this high prevalence.[10]

The prevalence of total goiter in the Arab countries ranged from 5% to 70%. The countries most affected by total goiter were Iraq, Jordan, Lebanon, Morocco, Sudan, Syria and Yemen. The iodine deficiency status (IDD) in the Region ranged from mild to moderate, with exception of Iraq, where the IDD status is severe most likely due to inadequate intake of dietary iodine, ingestion of goitrogens (food contain chemicals inhibit iodine absorption) and habitation in Region where the soil lacks iodine.[6]

The nutrition and lifestyle transitions during the past three decades in the Arab countries have played a great role in the high proportion of the diet-related chronic non-communicable diseases such as obesity, cardiovascular disease, diabetes, osteoporosis and cancer. These diseases are represent more than 60% of total death in these countries.[11]

Obesity is a major public health problems. The incidence of obesity in children and adults in this region exceeded that in many Western countries. Using body mass index (BMI) the prevalence of obesity among preschool children ranged from 2% to 8%, while those among school children (6-10 years) ranged from 10% to 25%. The prevalence among adolescents (11-18 years) reached 15-45%. Overweight and obesity have been reported as ranging from 30% to 60% among adult men, and 35% to 75% among women.[12]

Cardiovascular disease (CVD) is rapidly growing problem in the Region, accounting for 25-31% of total deaths (13). Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity were the commonest risk factors for CVD.[13] Type 2- diabetes has reached alarming level in most Arab countries. It was estimated that 10-25% of adults had diabetes. However, pre-diabetes and underdiagnosed are also high; making this disease is the most challengeable health problem in the Region. This is especially true with the fact that diabetes is significantly related to obesity and CVD.[14]

Osteoporosis is considered a growing health problem in Arab countries, especially with the steady growth of the aging population. Studies in Lebanon[15], Saudi Arabia[16] and Qatar[10] showed a lower bone mass density (BMD) among adult population of those countries compared to the standard established for Caucasian population. Female sex, age, menopause, high parity, inadequate intake of vitamin D and lack of exposure to sunlight are the main risk factors for osteoporosis in these countries.[10,17]

Statistics in the Region indicated that cancer is the third cause of death after CVD and accidents and injuries, representing 8% to 12% of total deaths. The main diet-related cancer prevalent in this Region are breast, stomach, colon and liver cancers.[11]

Step 2: Review the current food consumption patterns

During the period 1970-2005, there has been on increase in per capita energy and fat supplies in most

Arab countries. The increase in calorie supplies during this period ranged from 10% in Sudan to 40% in Egypt. Data from food balance sheets prepared by FAO[5] showed that a high percentage of these calories came from animal foods. This is particularly true in high-income countries. Daily per capita fat supplies showed impressive increases compared to the supply of calories during 1990-2005. The percent of increase during this period ranged from 13.6% to 50%. Although some low and intermediate countries showed a marked increase in per capita fat supplies, most of the fat comes from plant origin, exception are Sudan and Somalia, where the intake of animal food is very high, and consequently the intake of fat coming from animal origin. The increase in per capita fat supplies in the Arab Gulf countries is also of animal origin.[5,18-19]

Additionally, foods in the region are becoming increasingly processed with the result that grain products tend to be refined and thus lose their fiber content. A further decrease in fiber intake takes place with a decrease in the consumption of whole grain. For example, sorghum and millet which are usually unrefined (and therefore keep much of their fiber) are becoming less important in the diets of poor Arabic countries, and are being replaced by refined wheat flour.

There is good evidence that intake of fruit and vegetables participate in the prevention of certain chronic diseases such as hypertension, CVD and some types of cancer[20]. Based on WHO Stepwise survey in six Arab countries (Egypt, Jordan, Iraq, Kuwait, Saudi Arabia and Syria), it was found that the low intake of fresh fruit and vegetables (below 5 servings/day) ranged from 79% in Egypt to 95.7% in Syria.[11]

Inadequate intake of some micronutrients in the region is important factor responsible for undernutrition, especially among children and adolescents. Indicators show that the daily intake of iron, calcium and vitamins D and C in the region are below the recommended daily allowances (RDA).[21]

Step 3: Identification of food groups used in the region

At this stage, emphasis was placed on reviewing the food groups commonly used in the Arab countries. It was found that there is no single standard reference used for grouping food. Some countries used four groups and others used five and/or six food groups. This was mainly due to the educational background of the people advocating the food groups. For the purpose of this project five food group guidelines were selected. These are: cereals and their products; vegetables; fruit; milk and dairy products; and meat, chicken, fish, eggs, legumes and nuts.

Step 4: Identification of specific foods within each group

In general, most Arab countries have copied the food groups from other countries, without considering whether or not the foods were common in their communities. For example, many foods mentioned in the American Food Pyramid (which is widely used) are not commonly consumed by many Arab people. Therefore, it was decided to list foods that are commonly consumed by Arab people in each of the five food groups. Information on these foods was obtained from several food consumption surveys carried out in the region.[19] Then a careful selection was made to obtain the foods which could be illustrated in each food group.

Step 5: Estimation of nutritional profile for each group

It is important that each group should provide some essential nutrients, and therefore, eating certain foods mentioned from each group (based on the suggested serving size) can help to provide most of essential nutrients needed for the body. Data on the composition of the foods mentioned in each group was obtained from the main food composition tables used in the region.[22-25]

Step 6: Identifying the serving sizes for each group

All the dietary guidelines are built on the suggested serving sizes for each group of foods. These are used as an estimated guide to provide adequate nutrients and energy for the whole day. A review of serving sizes applied in Arab countries showed that these countries used similar serving sizes to those existing in most developed and developing counties. This finding is in agreement with previous report[26] as a remarkable similarity in basic food grouping and serving sizes in several developed and developing countries studied were found. Therefore, very few changes were made to the serving sizes for each food group (table I). This is mainly in the meat group, as it includes a wide range of foods.

Step 7: Incorporating physical activity into the food guidelines

Changes in lifestyle and socio economic status in the Arab region have had a significant negative effect on physical activity. Life has become more sedentary and the practice of exercise has diminished steeply among children, adolescents and adults, especially in high and middle income countries, as well as in urban areas in low income countries. Using a WHO Stepwise survey in seven Arab countries (Egypt, Iraq, Jordan, Kuwait, Saudi Arabia Sudan and Syria), it was found that low physical activity among adults ranged from 32.9% in Syria to 86% in Sudan[11]. The marked decrease in physical activity has become one of the main risk factors for the high prevalence of diet-related non-communicable diseases.[27-28] Therefore, physical activity should be promoted and included in the Arab Food Guidelines. Incor-

Table I
Food groups and suggested daily servings

Food group	*Serving*	*Serving sizes*
Cereals and their products	6-11	1 slice, ¼ Arabic flat bread, 30g cornflakes, ½ cup cooked cereals (rice, wheat oats, macaroni), 6 small crackers (use whole meal cereals)
Vegetables	3-5	1 cup raw leafy vegetables or cooked vegetables, ¾ cup vegetable juice
Fruit	2-4	1 medium piece of fruit (banana, apple, mango, pear), ½ cup fresh, frozen or canned fruit, ¾ cup fruit juice.
Milk and dairy products	2-3	1 cup of milk, laban or yoghurt, 43g of cheese, 1 tablespoon cream cheese (use low fat dairy product).
Meat, chicken, fish, eggs, legumes and nuts	2-4	50-80 g of meat, chicken or fish, one egg, 2 tablespoons of peanut butter, ½ cup legumes, 1/3 cup nuts, 2 tablespoons of seeds.
Physical activity	Daily	Medium activity like walking (30 minutes for adults and 60 minutes for children) most days.

porating physical activity into the dietary guidelines has also been emphasized by both the Food and Agricultural Organization and the World Health Organization.[3] It was suggested that adults should undertake at least 30 minutes of physical activity on most days, while children and adolescents should undertake at least 60 minutes of moderate physical activity on most days.[29]

Step 8: Identification of the pictorial illustration for the food guidelines

It is preferable that the illustration used for the food guidelines should reflect the culture of the targeted people. In addition it should be simple and easy to understand so that they can be used as an educational tool for all age groups and genders. Many countries in the world have used specific pictorial illustrations, while some have used those designed by other countries. For example, the illustration of the American Food Pyramid is widely used in several developing countries.[26]

After designing and testing several pictorial illustrations, it was found that the Dome illustration was more suitable and acceptable design, as it reflects the culture and religious background of all Arab people. The Dome can be seen in most mosques and churches in the region. It is also widely used in the home and other cultural institutes and buildings. The food groups were presented as vertical columns and not in a horizontal way, to explain that all foods are equal from their nutritional point of view, and the only difference is in the amount of food that should be eaten from each group (fig. 1).

Specific recommendations for the intake of food from each food group[30]

Several recommendations related to the intake of the different food groups were suggested for those using the Food Dome and are summarized as follows:

Milk and dairy products:
1. Consume low fat milk and dairy products.
2. Consume milk and dairy products fortified with vitamin D.

Fruit:
1. Eat a variety of fruit.
2. Choose fruit when it is in season.
3. Drink fresh fruit juice.

Vegetables:
Eat more dark green vegetables like spinach and more orange vegetables like carrots.

Cereals and their products:
1. Eat at least half the cereals as whole grains.
2. Eat more fortified cereals and their products.

Meat, eggs, legumes and nuts:
1. Choose low fat or lean meat.
2. Consume legumes at least 3 times a week.
3. Consume fish on most days if possible.
4. Consume chicken and other poultry without the skin as and when possible.

Specific recommendations for the use of the food dome for vulnerable groups

In addition to the development of the Food Dome as a food guideline for healthy eating for the public in Arab Countries, specific recommendations for vulnerable groups were suggested to detail the significant issues related to healthy eating for these groups.

A. *Women at reproductive age, pregnant and lactating women should:*
   1. Consume a sufficient quantity of food rich in iron.
   2. Consume a sufficient quantity of food which promotes the absorption of iron such as foods rich in vitamin C (orange, guava, mango, etc).



Fig. 1.—Food Dome: dietary guidelines for the Arab countries.

3. Pregnant women should consume a sufficient quantity of food rich in folic acid or take folic acid tablets.
4. Consume a sufficient quantity of food fortified with vitamin D.
5. Pregnant women should consume foods that are properly cooked.
6. Pregnant women should monitor their weight and not undertake any kind of dieting.
7. Pregnant women can participate in physical activity for 30 minutes on most days, but should avoid activities related to falling or those affecting the abdomen.
8. Lactating women should consume appropriate quantities of food to provide for sufficient breast milk. Reducing weight may be safe at this stage but a restrictive diet should not be followed.

B. Infants and preschool children (below 6 years):

1. It is preferable that mothers continue breast feeding until the second year of their infant's life as far as possible.

2. For breast fed infants, supplementary foods should be introduced at the age of 6 months.
3. Children between 2 to 8 years should drink two cups of low fat milk or the equivalent of other dairy products per day and preferably milk fortified with vitamin D.
4. Breakfast should be eaten daily with an emphasis on a variety of different foods.
5. Children should consume daily sufficient servings of fruit and vegetables.
6. Routine measurement of weight and height, to prevent overweight and obesity should be undertaken.
7. Energy from fat should not exceed 35% of total daily food intake.
8. The intake of food and drink rich in sugar, especially between meals should be minimized as far as possible.
9. Food should be thoroughly cooked before being given to children.

C. School children and adolescents should:

1. Eat sufficient quantities of fruit and vegetables daily.
2. Reduce the intake of food and drink rich in sugar, especially between meals.
3. Consume a sufficient quantity of whole cereals daily and of those fortified with micronutrients.
4. Reduce intake of food rich in fat such as some western and local fast foods, some local sweets and dishes.
5. Brush and clean teeth daily using appropriate brush and toothpaste containing fluoride.
6. Drink a sufficient quantity of water and other liquids daily.
7. Consume 3 cups of low fat milk or dairy products daily.
8. Energy from fat should not exceed 30% of total daily calories.
9. Maintain proper weight for height.
10. Participate in moderate physical activity for 60 minutes on most days.

People aged 50 years and above should:

1. Take vitamin B_{12} and vitamin D tablets and foods fortified with these vitamins daily as possible and affordable.
2. Drink a sufficient quantity of water and other liquids daily.
3. Consume foods low in fat and low in salt. Most traditional foods and dishes contain high amounts of salt, therefore, reducing the salt used in cooking should be considered.
4. Consume an adequate amount of fruit and vegetables daily.
5. Practice physical activity daily as and when possible.
6. Consume food and dishes that are properly cooked.

Conclusion

Studies in Arab countries indicate that food habits and changes in lifestyle are the most important risk factors responsible for the high occurrence of diet-related diseases. Therefore, the selection of a healthy diet and the undertaking of physical activity are essential in the prevention of these diseases. In order to achieve and maintain a good state of health, individuals should consume sufficient quantities of a variety of different foods daily. The Food Dome provides dietary guidelines for Arab people so as to reduce the risk of diet-related diseases, especially those related to non-communicable diseases such as heart disease, type 2 diabetes, hypertension, osteoporosis, obesity and some types of cancer. The Food Dome is also a useful tool in the prevention of undernutrition and micronutrient deficiencies, especially iron-deficiency anemia. It is essential that the application of the Food Dome be reviewed periodically to find out if there are any deficiencies in its application and to look at new scientific evidence related to the role of food with regard to health and disease.

References

1. FAO Food and Agricultural Organization /World Health Organization. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Rome, Italy; 1995.
2. Musaiger AO, Miladi S. Establishing Food-based Dietary Guidelines (with special emphasis on the Near East Region). Bahrain: Bahrain Center for Studies and Research 2002.
3. Food and Agricultural Organization /World Health Organization. Technical consultation and national food–based dietary guidelines. Cairo, Egypt. World Health Organization, Regional Office for Eastern Mediterranean (EMRO) 2006.
4. United Nations Children Funds. The state of worlds Children 2011.
5. Food and Agriculture Organization (FAO). FAOSTAT. 2008 www.fao.org/statisties/, accessed December.
6. Mason J, Rivers J, Helwig C. Recent trends in malnutrition in developing regions: Vitamin A defciency, anemia, iodine defciency, and child underweight. *Food Nutr Bull* 2005; 26: 1-106.
7. Bagchi K. Iron deficiency anemia- an old enemy. *East Mediterr Health J* 2004; 10: 754-60.
8. Maalouf G, Salem S, Sandid M et al. Bone mineral density of the Lebanese reference population. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 756-64.
9. Gannagé-Yared M-H, Chemali R, Sfeir C, Maalouf G, Halaby G. Dietary calcium and vitamin D intake in an adult Middle Eastern population: food sources and relation to lifestyle and PTH. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75: 281-89.
10. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. *Minerva Pediatr* 2009; 61: 15-22.
11. World Health Organization/Eastern Mediterranean Regional Office. Data on non-communicable diseases; 2011 http//www.emro.who.int/ncd/
12. Musaiger AO. Overweight and Obesity in the Eastern Mediterranean Region: can we control it? *East Mediterr Health J* 2004; 10: 789-93.
13. Benamer HTS, Grosset D .Stroke in Arab counties: a systematic literature review 2009.
14. Khatib O. Non-communicable diseases: risk factors and regional strategies for prevention and care. *East Med Health J* 2004; 10: 778-88.

15. Wehbe J, Cortbaoui C, Chidiac RM et al. Age-associated changes in quantitative ultrasonometry oscalcis in Lebanese women - assessment of a Lebanese reference population. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interact action* 2003; 3: 232-239.
16. Ardawi MS, Maimany AA, Bahksh TM, Nasrat HA, Milaat WA, Al-Raddadi RM. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi Arabs. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 43-55.
17. Gannagé-Yared MH, Maalouf G, Khalife S et al. Prevalence and predictors of vitamin D inadequacy amongst Lebanese osteoporotic women. *Br J Nutr* 2009; 101: 487-91.
18. Musaiger AO. Diet and prevention of coronary heart disease in the Arab Middle East countries. *Med Principles Pract* 2002b; 11 (Suppl 2): 9-16.
19. Food and Agricultural Organization. Nutrition country profiles for near East and Africa 2007. www.fao.org/ag/agn/nutrition/profiles.
20. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Org* 2005; 83: 100-8.
21. Musaiger AO. Food Consumption Patterns in the Eastern Mediterranean Countries. Arab Center for Nutrition, Bahrain; 2011.
22. Musaiger AO. Food composition tables for Arab Gulf countries. Bahrain: Arab Center for Nutrition, Bahrain; 2006.
23. Pellet PL, Shadarevian S. Composition tables for use in the Middle East. Lebanon: American University of Beirut; 1979.
24. Food and Agricultural Organization. Food composition tables for the near East, Rome, Italy: FAO; 1982.
25. National Institute of Nutrition. Food composition tables for Eygpt.Cairo, Egypt: Ministry of Health; 2004.
26. Painter J, Ran J, Lee Y. Comparison of international good guide pictorial representations. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 483-89.
27. Marby RM, Reeves MM, Eakin EG, Owen N. Evidence of physical activity participation among men and women in the countries of the Gulf Cooperation Council: a review. *Obesity Rev* 2009.
28. Al-Nozha MM, Al-Hazzaa HM, Arafah MR et al. Prevalence of physical activity and inactivity among Saudi aged 30-70 years. *Saudi Med J* 2007; 28: 559-68.
29. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report.Washigton DC.US Department of Health and Human Services 2008.
30. Arab Center for Nutrition. Food Dome, 2011 www.acnut.com.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):116-122
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Eficacia del dipéptido N(2)-L-Alanil-L-glutamina en los pacientes traumáticos ingresados en la UCI; estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego; hipótesis y protocolo

J. Pérez-Bárcena[1], P. Marsé[1], M. Cervera[2], G. Frontera[3], J. A. Llompart-Pou[1], J. M.ª Raurich[1], A. García de Lorenzo[4] y grupo de trabajo del estudio[5]

[1]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Espases. [2]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases. [3]Fundación Mateu Orfila. [4]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [5]L. A. Enriquez P. Domínguez (H. U. Río Hortega. Valladolid); A. Zabalegui (H. U. General Yagüe. Burgos); J. Roldán (Hospital de Navarra. Pamplona); A. Robles, M. Rivero (H. Vall d'Hebrón. Barcelona); E. Corral (H. Santiago Apóstol. Vitoria). España.

Resumen

Hipótesis: **La suplementación endovenosa con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina, en pacientes traumáticos ingresado en la UCI puede ejercer un efecto beneficioso en cuanto a reducción de la incidencia de infecciones, de la estancia en UCI y de la mortalidad, independientemente del tipo de nutrición (enteral o parenteral) administrada.**

Objetivos: **El objetivo principal es medir la eficacia de la suplementación con el dipéptido, administrado de forma endovenosa, en reducir la incidencia de las complicaciones infecciosas, la mortalidad y la estancia en UCI de los pacientes traumáticos ingresados en la UCI.**

Otros objetivos secundarios son: 1) Evaluar la eficacia de L-alanil-L-glutamina en diferentes grupos de gravedad y en relación con los niveles plasmáticos de glutamina. 2) Recoger los posibles efectos adversos del dipéptido administrado de forma endovenosa.

Metodología: **Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con dos grupos paralelos de tratamiento, para evaluar eficacia frente a placebo. Los pacientes traumáticos ingresados en la UCI que cumplan los criterios de inclusión/no exclusión, serán aleatorizados para recibir L-alanil-L-glutamina o placebo, independientemente del tipo de nutrición que reciba el paciente (enteral o parenteral)**

El dipéptido será administrado como un farmaconutriente en forma de perfusión continua durante 24 horas y durante 5 días a 0,5 g/kg/día.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:116-122)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5476

Palabras clave: *Glutamina parenteral. Farmaconutrición. Trauma.*

Correspondencia: Jon Pérez-Bárcena.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Son Espases.
Ctra. de Valldemossa, 79.
07010 Palma de Mallorca.
E-mail: juan.perez@ssib.es

Recibido: 6-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

EFFICACY OF THE DIPEPTIDE N(2)-L-ALANYL-L-GLUTAMINE IN TRAUMATIC PATIENTS ADMITTED TO THE ICU; A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTRE STUDY

Abstract

Hypothesis: **the endovenous administration of glutamine, independently of the type of nurtrition received, can reduce the ICU length of stay, the incidence of infections and the mortality in the traumatic patients admitted to the ICU.**

Objectives: **The main objective is to assess the efficacy of glutamine suplementation, given intravenously, to reduce the incidence of infectious complications, mortality and ICU length of stay in the traumatic patients admitted to the ICU.**

Other objectives are: 1) to assess the efficacy of glutamine in different groups of patients according to the severity and the plasma levels of glutamine. 2) Record all the adverse events due to the intravenous administration of glutamine.

Methods: **prospective, randomized, doble-blind and multicenter study with two parallel groups: placebo and treatment group. The patients who fulfill the inclusion criteria will receive either glutamine or placebo, independently of the type on nutrition. Glutamine will be administered as a pharmaconutrient at 0.5 g/kg/day during 5 days as a continous perfusion.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:116-122)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5476

Key words: *Parenteral glutamine. Pharmaconutrition. Trauma.*

Introducción: antecedentes y estado actual del tema

Los traumatismos constituyen la primera causa de muerte en el mundo occidental entre personas menores de 45 años y la tercera causa en la población global, sólo superada por la patología cardiovascular y el cáncer[1]. La mortalidad del paciente traumático sigue una distribución trimodal[2]: inmediata (50%): ocurre en el lugar del traumatismo y suele deberse a lesiones de grandes vasos y causas cerebrales y cardiacas; temprana (25%): acontece durante las primeras 72 horas del traumatismo y cuyas causas más frecuentes son hemorragias agudas y problemas respiratorios; y tardía (25%): ocurre entre los primeros 3 días y la tercera semana. El 80% de estás últimas se pueden atribuir a infecciones y sepsis[2,3], llegando a ser la mortalidad del traumatismo atribuible a la infección del 28% en algunas series[4], se ha considerado que el 25% de los pacientes traumáticos que ingresan en un hospital sufrirá una infección nosocomial . Las infecciones nosocomiales no sólo son una causa frecuente de morbi-mortalidad en los pacientes traumáticos, sino que además supone un gasto elevado para el sistema sanitario en términos de estancia media y tratamiento farmacológico[5]. En este sentido es importante señalar que la mejora en la resucitación inicial de este tipo de pacientes en la etapa prehospitalaria y en urgencias, provoca que cada vez haya más supervivientes que ingresan en los hospitales y en las UCIs, y que, como ya se ha indicado, son especialmente vulnerables a las infecciones[6].

La glutamina, aminoácido dispensable o "no esencial" según definiciones clásicas, es el aminoácido más abundante en el plasma y los tejidos orgánicos, a la par que la fuente de nitrógeno de muchas y variadas vías biosintéticas. Representa el 50% del total de aminoácidos del organismo y bajo condiciones fisiológicas es sintetizada en grandes cantidades. Pero se convierte en condicionalmente indispensable en pacientes con enfermedad catabólica y situaciones de estrés, ya que sus necesidades superan la producción endógena[7,8,9]. Desde el punto de vista clínico varios estudios han demostrado que sus niveles descienden tras cirugía mayor y enfermedad aguda grave como el traumatismo, y esos bajos niveles se han asociado con disfunción inmune y mayor mortalidad en pacientes bajo agresión[10-11-12].

La protección frente a procesos sépticos, parece ser mediada por el estímulo de la expresión de HSP-70 y/o atenuación de citoquinas proinflamatorias. Nuestro grupo ha investigado sobre el papel de la inmunidad innata en el paciente grave, comprobando que en el enfermo traumático existía un aumento de la expresión de Toll-like receptor 2 y 4 (TLR2, TLR4) frente a individuos sanos, que disminuia significativamente en los pacientes infectados con una fagocitosis menos eficiente[13]; el tratamiento con glutamina no mejoraba la funcionalidad de TLR en los monocitos circulantes del paciente traumático[14] ni en el paciente crítico en general, pese a comprobarse una tendencia (p = 0,51) a disminuir las infecciones en el grupo que recibía glutamina[15].

La administración de suplementos de glutamina, tanto por vía enteral como por vía parenteral, ha mostrado resultados contradictorios en los múltiples ensayos clínicos realizados hasta el momento. En la tabla I se muestran algunos de los estudios aleatorizados, empleando glutamina asociada a la nutrición parente-

Tabla I
Efectos de glutamina parenteral

Autor/año	*N.º pacientes*	*Estancia UCI*	*% Infección*	*Mortalidad*
Dechelotte, 2006[16]	114	Gl: 12,5 días C: 11,5 días	Gl: 40% C: 85%	Gl: 3% C: 3%
Griffiths, 1997[17]	84	Gl: 10,5 días C: 10,5 días	Gl: 67,2% C: 62%	Gl: 42% C: 52%
Goeters, 2002[18]	68	Gl: 21 días C: 21 días		Gl: 21% C: 29%
Powell-Tuck, 1999[19]	168	Gl: 43,4 días C: 48,9 días		Gl: 16,9% C: 23,5%
Fuentes, 2004[20]	33	Gl: 7,2 días C: 7,3 días	Gl: 12% C: 19%	Gl: 23% C: 75%
Xian-Li 2005[21]	69	Gl: 25 días C: 28 días	Gl: 4% C: 11%	Gl: 4% C: 11%
Estívariz, 2007[22]	27	Gl: 23 días C: 12 días	Gl: 36% C: 13%	
Zhou, 2004[23]	30	Gl: 47 días C: 46 días	Gl: 20% C: 26%	

Estancia en UCI: días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos; % infección: porcentaje o número de episodios de infecciones; Gl: grupo de estudio con glutamina; C: grupo control.

ral, más relevantes. Los resultados apoyan, en general, la hipótesis de que la glutamina puede mejorar la situación de los pacientes graves, sobre todo las infecciones nosocomiales. Sin embargo como se puede apreciar, todos estos estudios incluyen pocos casos, adolecen de homogeneidad en el tipo de pacientes estudiados, y además las dosis administradas fueron diferentes.

Todas estas discrepancias han provocado que la administración de suplementos de glutamina en pacientes críticos esté recomendada por algunas sociedades[24,25,26] pero no por otras como la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral[27].

Además quedan cuestiones pendientes de resolver como la vía de administración y definir mejor aquellos subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse más de su empleo. Diversos metaanálisis[28] y revisiones sistemáticas[29,30] sugieren que el efecto beneficioso sobre la mortalidad, estancia media y complicaciones infecciosas podría ser mayor en enfermos quirúrgicos graves, traumáticos y quemados.

Otro aspecto del uso de la glutamina es la vía por la que debe administrarse. Inicialmente parecía que la administración de glutamina por vía enteral ofrecía mayores ventajas al considerar que podía tener un efecto local sobre el enterocito y porque ofrecía una mayor estabilidad en las mezclas pero los estudios clínicos y experimentales sugieren una mayor eficacia de la administración de dipéptidos de glutamina asociados a la nutrición parenteral. El metaanálisis anteriormente[28] citado concluye que la administración de glutamina, asociada a la nutrición parenteral, parece ser más eficaz ya que esta vía es más fiable que la enteral debido a que no se producen pérdidas por la utilización de este aminoácido como sustrato energético de la célula de la mucosa intestinal. Sin embargo la aplicación de la glutamina asociada a la nutrición parenteral está limitada por el hecho de que solo una minoría de los pacientes críticos (menos del 10%) precisa este tipo de nutrición.

Respecto a la dosis de glutamina administrada, lógicamente ésta debe ser suficiente para normalizar los niveles plasmáticos. A nivel práctico parece que son necesarios dosis superiores a 20 gramos/día o 0,5 gramos/kg/día del dipéptido (0,35 g/kg/día de glutamina) para normalizar dichos niveles[8].

En su origen y en su desarrollo, los diferentes tipos de soporte nutricional (SN) se concibieron como un tratamiento de soporte, el cual se mantenía mientras el paciente se recuperaba de su patología. Se discutían entonces aspectos como los requerimientos energéticos o las pérdidas de proteínas sobre todo en los pacientes críticos. Sin embargo recientemente, surge el concepto de farmaconutrición[31], por el cual diversas estrategias nutricionales y más concretamente ciertos nutrientes, como por ejemplo la glutamina, antioxidantes o la arginina, pueden tener efectos clínicos relevantes. Este nuevo paradigma se basa en el hecho de que estos nutrientes pueden provocar efectos sobre los distintos procesos inflamatorios, inmunológicos y fisiopatológicos que ocurren en un paciente crítico. Por tanto, ahora se investiga la influencia de estos nutrientes en la fisiopatología y en el pronóstico del paciente, y no tanto sobre balance nitrogenado y requerimientos energéticos. Ya no es tanto el soporte nutricional mientras el paciente se recupera de su enfermedad sino modular dicha enfermedad y mejorar el pronóstico del paciente. Siguiendo este nuevo concepto de farmaconutrición se han publicado recientemente estudios que confirman la seguridad de la administración endovenosa de glutamina, independientemente del tipo de nutrición empleada[32].

La glutamina es pues, un sustrato prometedor que puede convertirse en el primer farmaconutriente con eficacia clínica demostrada sobre la evolución de pacientes críticos, e independientemente del soporte nutricional administrado, para lo cual es imprescindible realizar ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados como el que aquí se propone.

Desde este punto de vista, se están realizando ensayos clínicos más amplios con glutamina. Algunos de ellos pretenden aclarar los mecanismos de acción de este aminoácido en los pacientes críticos (estudio NCT00248638) y en otros como el estudio REDOX (NCT00133978) la administración de glutamina por vía parenteral y enteral, está asociada al empleo de sustancias antioxidantes[33].

Material y métodos

Diseño y ámbito de estudio

Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, con dos grupos paralelos de tratamiento, para evaluar eficacia frente a placebo.

El estudio se realizará en las UCIs de seis hospitales españoles : Hospital Río Hortega (Valladolid), Hospital General Yagüe (Burgos), Hospital de Navarra (Pamplona), Hospital Vall D'Hebrón (Barcelona), Hospital Santiago Apóstol (Vitoria) y Hospital Son Espases (Palma de Mallorca).

Los pacientes traumáticos ingresados en la UCI que cumplan los criterios de inclusión/no exclusión, serán aleatorizados para recibir el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven®; Fresenius-Kabi España) o placebo, independientemente del tipo de nutrición que reciba el paciente (enteral o parenteral).

El dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina será administrado como un farmaconutriente en forma de perfusión continua, diluido en 1.000 ml de solución vehiculante, a través de una vía central y durante 5 días a dosis de 0,5 g/kg/día del dipéptido (0,35 g/kg/día de glutamina pura).

Sujetos de estudio: criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son: Pacientes traumáticos ingresados en UCI que cumplan los criterios: a) edad

igual o superior a 18 años; b) Injury Severity Score (ISS) superior a 10 puntos; c)pacientes que requieran nutrición enteral o parenteral en las primeras 48 horas tras el ingreso;d) consentimiento informado (por parte del paciente o por el familiar más cercano).

Los criterios de exclusión son: a) pacientes que lleven más de 48 horas en el hospital y no se hayan podido aleatorizar previamente; b) pacientes con expectativa de vida inferior a 24 horas; c) embarazo; d) incluidos en otros estudios de investigación; e)cirrosis en estadio Child C; f) pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento inferior a 25 ml/m); g) pacientes que no requieran nutrición enteral o parenteral; h) pacientes con contraindicaciones a la administración de dipéptido; i) rechazo a participar.

En la actualidad y tras publicarse los estudios de Berg y colaboradores, creemos que el traumatismo craneal no contraindica la administración de glutamina[34,35].

Aleatorización y preparación del ciego

Se elaborará una lista de aleatorización para cada hospital. El código de aleatorización sólo será conocido por el S. de Farmacia que hace el enmascaramiento del producto.

El dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina se comercializa en envases de cristal de 100 ml (Dipeptiven®; Fresenius-Kabi España). A dichos envases se les retirará la etiqueta sin manipular el contenido, y se reetiquetarán en el Servicio de farmacia del Hospital Son Espases, el cual también etiquetará envases de iguales características con suero fisiológico, por lo que ambos frascos (el que contiene el producto a estudio y el que contiene el suero fisiológico) serán indistinguibles. En dicha farmacia se prepararán cajas con 10 envases de 100 ml, que serán suficientes para el tratamiento durante 5 días en un paciente, identificarán envases y cajas, y lo enviarán por mensajero a los hospitales participantes. El resto de investigadores desconocerán el contenido de los mismos.

Una vez que se compruebe que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y tras la firma del consentimiento informado, el médico de UCI será el encargado de aleatorizar al paciente. En cada hospital se dispondrá de un número limitado de tratamientos, remitidos desde el Servicio de Farmacia del Hospital Son Espases, que estarán numerados, y que se irán consumiendo de forma correlativa. La perfusión del estudio se iniciará a la vez que el inicio de la dieta enteral o parenteral, y será en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario.

Manejo de los pacientes

Todos los pacientes incluidos serán tratados de acuerdo con los protocolos utilizados en los pacientes con politraumatismo, que ya se apliquen en los hospitales participantes, y que siguen las pautas adoptadas por las diferentes Sociedades Científicas nacionales.

La nutrición en los pacientes traumáticos se iniciará lo antes posible tras el ingreso, y la vía de elección será la enteral. En los casos en los que no se pueda emplear esta vía o no se pueden cumplir los requerimientos energéticos se utilizará entonces la vía parenteral. Las indicaciones y empleo de ambas nutriciones (enteral y parenteral) se ajustarán a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral. Estas recomendaciones incluyen que: los requerimientos energéticos totales diarios deben suponer 25-30 kcal/kg; los hidratos de carbono deben aportarse a una dosis de hasta 4 mg/kg/min; y las proteínas deben de suponer, al menos, el 15% de las calorías totales aunque se recomienda que supongan el 20% de las calorías totales.

Ambos grupos no recibirán una dieta isocalórica e isonitrogenada dado que el placebo será suero fisiológico. El uso de dietas control no isonitrogenadas ni isocalóricas, se justifica porque no existe evidencia de que la diferencia en pocos gramos de nitrógeno (y mínima en aporte calórico) se relacione con diferencias en la supervivencia del paciente crítico. Además la evidencia disponible sugiere que los efectos de la glutamina no se deben a la diferencia en el aporte nitrogenado ni al metabolismo proteico global sino mas bien a efectos directos sobre procesos inflamatorios e inmunológicos.

Por otra parte, los aminoácidos usados para compensar el aporte de glutamina no son sustancias inertes y pueden tener efectos sobre los resultados buscados.

El protocolo ha sido aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica (CEIC) de cada centro y ha recibido la aprobación de la Agencia Española del Medicamento.

Información y recogida de datos

Se diseña una hoja de recogida de datos, tanto en formato papel como formato electrónico, en la que constan datos epidemiológicos, descripción del episodio que ha motivado el ingreso en la UCI y la presencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Específicamente se recogerá información referente a:

- Comorbilidades del paciente y tipo de las mismas, Se recogerá el nivel de coma según la puntuación de la escala de coma de Glasgow (GCS) de ingreso y los índices de gravedad mediante el Injury Severity Score (ISS).
- Complicaciones durante el ingreso hospitalario: fundamentalmente los días de ventilación mecánica y la presencia de complicaciones infecciosas, de las que se recogerá la fecha de la infección, el germen y la localización. Las muestras microbiológicas serán recogidas cuando exista la sospecha clínica de una infección. La definición de infección nosocomial que se empleará es la propuesta

por el estudio ENVIN-HELICS y se basará fundamentalmente en los hallazgos microbiológicos. También se medirán los niveles de glutamina mediante la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alta presión por intercambio iónico) antes de iniciarse la perfusión del dipéptido/placebo y al 6º día del inicio de la perfusión.
- Se recogerán todos los signos clínicos sospechosos de ser producidos por la administración del dipéptido de glutamina y se aplicará un algoritmo de causalidad. Además, se valorará el grado de disfunción de órganos según el índice SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessement) antes del inicio de la infusión del dipéptido/placebo y al final de la perfusión (6º día).
- Evolución: días de estancia en UCI y en el hospital, y supervivencia al alta de UCI y del hospital.

Variables a analizar

- *Objetivo 1:* Para el objetivo principal del estudio se comparará la incidencia de complicaciones infecciosas, la mortalidad, y los días de estancia en UCI y hospital, por paciente en el grupo de pacientes tratados con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina versus placebo.
- *Objetivo 2:* Para este objetivo se analizará también la mortalidad, días de estancia en UCI y hospital, y el número de complicaciones infecciosas por pacientes. El subgrupo de pacientes traumáticos más graves en función del Injury Severity Score (ISS > 25) y con niveles plasmáticos más bajos de glutamina previos al inicio del estudio que reciban el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina, se comparará con otro similar pero que reciba placebo.
- *Objetivo 3:* para calcular el índice SOFA de disfunción de órganos, antes de inicia la perfusión y al finalizar la misma se precisa: el cociente PaO2/FIO2, plaquetas, bilirrubina, creatinina, exploración neurológica según el Glasgow Coma Scale y la presencia o no de hipotensión arterial.

Análisis estadístico

Se analizará el tipo de distribución de las variables cuantitativas; si ésta se ajusta a una normal serán expresadas mediante su media y desviación estándar; en otro caso se expresaran como mediana y recorrido intercuartílico. Las variables cualitativas serán expresadas mediante porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%.

Para la comparación de dos medias en muestras independientes se aplicará la t de Student, si las variables siguen una distribución normal. En caso de que las variables cuantitativas analizadas no siguieran una distribución normal se utilizarían para el contraste de hipótesis los equivalentes no parámetricos de los mismos: test U de Mann-Whithney

Para el análisis de variables cualitativas se empleará el test de chi-cuadrado o en test exacto de Fisher según la distribución sea normal o no.

Cuando se comparen medias de muestras pareadas, como es el caso en el objetivo 3, y éstas sigan una distribución normal se aplicará la t-student para muestras pareadas o test de Wilkoxon si no siguen dicha distribución.

Tamaño muestral

De acuerdo con los datos obtenidos del estudio ENVIN-HELICS en España (2007) (http://hws.vhebron.net/envin-helics) las características de los 1.083 pacientes traumáticos ingresados en diversas UCIs incluyen: estancia media en UCI: 11,2 días; mortalidad 10,4%; pacientes con al menos un episodio infeccioso: 20,6%.

Aunque se podría considerar a la mortalidad como una variable más relevante, a causa de su baja incidencia en el grupo de pacientes traumáticos ingresados en UCI, decidimos adoptar la incidencia de infección en UCI, como variable principal para el cálculo del tamaño muestral, aunque también analizaremos el efecto de la suplementación con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina sobre la mortalidad y sobre la duración de la estancia en UCI.

De acuerdo con los resultados del estudio de Dechelotte et al.[16] podemos esperar una reducción absoluta de 18% con una incidencia de 58% (descenso relativo del 31%) en la incidencia de complicaciones infecciosas en el grupo de pacientes tratados con glutamina.

En este caso se precisa incluir un total de 722 pacientes para probar esta diferencia (10% de pérdidas incluidas).

Se prevé que una comisión independiente, revise anualmente la incidencia de infecciones, mortalidad y efectos secundarios atribuibles a la suplementación, y emita un informe recomendando la continuación del estudio o la finalización prematura por diferencias superiores a las supuestas en la hipótesis entre ambos grupos de tratamiento, o bien por aparición de efectos adversos graves con alta sospecha de ser causados por el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina. Excepto en el caso de que se recomiende detener el estudio, los investigadores serán ciegos a los resultados de esta evaluación.

Limitaciones del estudio

Tamaño muestral: La incidencia de infección y, sobre todo, mortalidad en nuestro entorno, de los pacientes traumáticos ingresados en UCI, es reducida, por lo que el número de pacientes a incluir para poder detectar diferencias relativamente pequeñas entre los tratamientos es elevado. Hemos pensado que crear una variable combinada (infección + muerte), para contar

con una frecuencia mayor de eventos, no sería adecuado dado que no disponemos de datos suficientes para calcular el tamaño muestral, ya que no conocemos qué proporción de muertes presentaron una infección, y además haría perder información en cuanto al efecto sobre cada una de las variables por separado. Sin embargo, sí que podremos analizar el efecto del dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina sobre la combinación de las variables diseñándolo de este modo.

Planteamos un estudio multicéntrico debido al tamaño muestral necesario, esperando que las diferencias entre los distintos servicios/hospitales no sean significativas. Con la participación de seis centros creemos que es factible incluir 250 pacientes/año (42 pacientes/centro/año en promedio). Los criterios de inclusión no son estrictos, por lo que no creemos que esta cifra sea difícil de alcanzar y, además, permitirá generalizar los resultados obtenidos. En todas las UCIs de los hospitales participantes, se ingresan anualmente más de 42 pacientes traumáticos, por lo que creemos que es factible conseguir el total de 722 pacientes.

Agradecimientos

A Fresenius-Kabi España por facilitar los frascos idénticos al producto estudio para envasado del control.

Referencias

1. Stewart RM, Price MA, Murdock AD. Trauma systems and prevention. In: Intensive Care Medicine, Irwin RS, Rippe JM eds. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2008, pp 1874-1877.
2. Pories SE, Gamelli RL, Mead PB, Goodwin G, Harris F, Vacek P. The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch Surg* 1991; 126 (1): 97-9.
3. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (1): 343-9.
4. Dinkel RH, Lebok U. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994; 28 (4): 297-304.
5. Hurr H, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, McCarthy MC. APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control* 1999; 27 (2): 79-83.
6. Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
7. García de Lorenzo A. Glutamina, puesta al día y controversias. *Nutr Clin en Medicina* 2008; 1: 23-35.
8. Bonet A, Grau T.La glutamine, un aminoácidocasi indispensable en el enfermo crítico. *Med Intensiva* 2007; 31: 402-406.
9. García de Lorenzo A, Acosta J, Bonet A. Nutrición artificial en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2005; 20: 47-50.
10. Wernerman J, Hammarkvist F, Ali MR, Vinnars E. Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism* 1989; 38 (Suppl. 1): 63-6.
11. Planas M, Schwartz S, Arbós MA, Farriol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 299-300.
12. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84-90.
13. Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Crespí C, Pierola J, Oliver A, Llompart-Pou JA, Ayestarán JI, Raurich JM, Marsé P, Ibáñez J, Bengoechea JA. Expression of toll-like receptors 2 and 4 is upregulated during hospital admission in traumatic patients: lack of correlation with blunted innate immune responses. *Ann Surg* 2010; 251(3): 521-7.
14. Pérez-Bárcena J, Crespi C, Regueiro V, Marse P, Raurich JM, Ibanez J, García de Lorenzo-Mateos A, Bengoechea JA. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14 (6): R233.
15. Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Rodríguez A, Ibáñez J, de Lorenzo Mateos AG, Bengoechea JA. Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients: effect on Toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition* 2008; 24 (6): 522-7.
16. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou YM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 598-604.
17. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13 (4): 295-302.
18. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2032-7.
19. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, Murphy DL. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45 (1): 82-8.
20. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivaral C, Cervantes-Guevara G, Barrera-Zepeda LM. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23 (1): 13-21.
21. Xian-Li H, Quing-jiu M, Jiang-guo L, Yan-kui C, Xi-Lin D. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr* 2004; 43 (Suppl. 1): 55-60.
22. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N, Daignault NM, Bergman GF, McNally T, Battey CH, Furr CE, Hao L, Ramsay JG, Accardi CR, Cotsonis GA, Jones DP, Galloway JR, Ziegler TR. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32 (4): 389-402.
23. Zhou Y-P, Jiang ZM, Sun Y-H, He GZ, Shu H. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2004; 43 (Suppl. 1): 43.
24. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP et al. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-233.
25. Singer P, Berger MM, Van der Berghe G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.
26. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 355-73.

27. ASPEN Board of directors and the Clinical guidelines Task Force Guidelines for the use of enteral and parenteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (S): 1-35.
28. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2022-9. Review.
29. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (2): 142-8. Review.
30. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 190-7. Review.
31. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 215-22. Review.
32. Berg A, Forsberg E, Wernerman J. The local vascular tolerance to an intravenous infusion of a concentrated glutamine solution in ICU patients. *Clin Nutr* 2002; 21 (2): 135-9.
33. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (3): 250-63.
34. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Norberg A, Ungerstedt U, Rooyackers O, Wernerman J. The pattern of amino acid exchange across the brain is unaffected by intravenous glutamine supplementation in head trauma patients. *Clin Nutr* 2008; 27 (6): 816-21.
35. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Gamrin L, Elving A, Rooyackers O, Ungerstedt U, Wernerman J. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med* 2006; 32 (11): 1741-6.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):123-129
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Microbiota benefits after inulin and partially hydrolized guar gum supplementation – a randomized clinical trial in constipated women

D. Linetzky Waitzberg[1,3], C. C. Alves Pereira[2], L. Logullo[3], T. Manzoni Jacintho[1], D. Almeida[1], M.ª de L. Teixeira da Silva[3] and R. S. Matos de Miranda Torrinhas[1]

[1]University of São Paulo. School of Medicine. Department of Gastroenterology. Surgical Gastroenterology Discipline (LIM 35). [2]Department of Biociences. Federal University of Sao Paulo. Santos. Brazil. [3]GANEP - Nutrição Humana. Brazil.

Abstract

Introduction: **Prebiotics positively affect gut microbiota composition, thus improving gut function. These properties may be useful for the treatment of constipation.**

Objectives: **This study assessed the tolerance and effectiveness of a prebiotic inulin/partially hydrolyzed guar gum mixture (I-PHGG) for the treatment of constipation in females, as well as its influence on the composition of intestinal microbiota and production of short chain fatty acids.**

Methods: **Our study enrolled 60 constipated female health worker volunteers. Participants reported less than 3 bowel movements per week. Volunteers were randomized to treatment with prebiotic or placebo. Treatment consisted of 3 weeks supplementation with 15 g/d I-PHGG (fiber group) or maltodextrin (placebo group). Abdominal discomfort, flatulence, stool consistency, and bowel movements were evaluated by a recorded daily questionnaire and a weekly interview. Changes in fecal bacterial population and short chain fatty acids were assessed by real-time PCR and gas chromatography, respectively.**

Results: **There was an increased frequency of weekly bowel movements and patient satisfaction in both the fiber and placebo groups with no significant differences. Total Clostridium sp significantly decreased in the fiber group (p = 0.046) and increased in the placebo group (p = 0.047). There were no changes in fecal short chain fatty acid profile.**

Conclusions: **Consumption of I-PHGG produced clinical results comparable to placebo in constipated females, but had additional protective effects on gut microbiota by decreasing the amount of pathological bacteria of the Clostridium genera.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:123-129)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5445

Key words: *Guar gum. Inulin. Gut microbiota. Short-chain fatty acids. Constipation.*

Correspondence: Dan Linetzky Waitzberg.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Avda. Dr. Arnaldo, 455 - 2.º andar, sala 2108.
CEP: 01246-903 São Paulo. Brazil.
E-mail: dan.waitzberg@gmail.com

Recibido: 20-VI-2011.
1.ª Revisión: 9-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

BENEFICIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DESPUÉS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON INULINA Y LA GOMA GUAR PARCIALMENTE HIDROLIZADA – UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN MUJERES CON ESTREÑIMIENTO

Resumen

Introducción: **Los prebióticos influyen positivamente en la composición de la microbiota intestinal, mejorando así la función intestinal. Estas propiedades pueden ser útiles para el tratamiento del estreñimiento.**

Objetivos: **Este estudio evaluó la tolerancia y la eficacia de una mezcla de prebiótico inulina con la goma guar parcialmente hidrolizada (I-PHGG) para el tratamiento de mujeres con estreñimiento, así como su influencia en la composición de la microbiota intestinal y la producción de ácidos grasos de cadena corta.**

Métodos: **Nuestro estudio contó con la participación de 60 mujeres voluntarias con estreñimiento y profesionales de la salud. Las participantes informaron tener menos de tres evacuaciones por semana y fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con prebióticos o placebo. El tratamiento consistió en 3 semanas de suplementación con 15 g d I-PHGG (grupo de fibras) o maltodextrina (grupo placebo). Malestar abdominal, flatulencia, consistencia de las heces, y los movimientos intestinales se evaluaron mediante un cuestionario de registro diario y una entrevista semanal. Cambios en la población de bacterias fecales y los ácidos grasos de cadena corta fueron evaluados por PCR en tiempo real y cromatografía de gases, respectivamente.**

Resultados: **Hubo un aumento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales por semana y la satisfacción del paciente, tanto en la fibra y el grupo placebo, sin diferencias significativas. El total de Clostridium sp disminuyó significativamente en el grupo de fibras (p = 0,046) y aumentó en el grupo placebo (p = 0,047). No hubo cambios en el perfil fecal de ácidos grasos de cadena corta.**

Conclusiones: **El consumo de I-PHGG ha producido resultados clínicos comparables a placebo en mujeres con estreñimiento, pero ofreció otros efectos protectores sobre la microbiota intestinal al disminuir la cantidad de bacterias patológicas de lo género Clostridium.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:123-129)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5445

Palabras clave: *Goma guar. Inulina. Microbiota intestinal. Ácidos grasos de cadena corta. Estreñimiento.*

Introduction

Constipation is a very common condition in the general population, both in adults and children.[1] According to a study in the United States, the prevalence of constipation in adults is 2-28% and is higher among females.[2,3] Constipation uses significant healthcare resources and its control is a target for reducing healthcare expenditures.

Among the causes for constipation in adults is inadequate dietary fiber intake.[4] Insoluble fibers, such as bran, have been traditionally used to control adult constipation with satisfactory results.[5-7] However, soluble and prebiotic fibers have several advantages and have also been studied for constipation control.[8,9]

The concept of prebiotics as "a non-digestible food ingredient that beneficially affects the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon" arose from the observation that inulin and fructooligosaccharides selectively stimulate the growth of bifidobacteria, which are considered beneficial for human health.[8-12]

If prebiotics modulate gut microbiota, they might also influences gut function by reducing intestinal pH, increasing stool weight and bowel movements, and exerting an osmotic effect that increases water content in the colon. These properties may be useful for the treatment of constipation.[13]

Dietary fiber and non-digestible oligosaccharides are the main growth substrates of gut microorganisms[14] As bacterial metabolism in the human colon is primarily anaerobic, these substrates are fermented and can potentially form short chain fatty acids (SCFA) that serve as local fuels and may regulate cellular processes.[12,15]

Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) is a water soluble and non-gelling fiber associated with reduced constipation in females and relief of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome.[16,17] Currently, there is available a mixture of fibers that combines PHGG with the prebiotic activity of inulin. The mixture of these two fibers could maximize their individual effects and provide benefits for health and bowel function, growth of beneficial bacteria, and increased fermentation activity in the intestine. Together, these properties may be beneficial for constipated patients.

This study evaluated the efficacy and tolerance of the combination of oral inulin with PHGG as prebiotics in female patients with constipation. We also analyzed its influence on the composition of intestinal microbiota and production of SCFA.

Patients and methods

Ethical issues

The current study was carried out following the ethical recommendations of the Declaration of Helsinki and the Ethical Committees "Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de São Paulo" and "Comitê de Ética do hospital São Joaquim and Hospital São José da Real e Benemérita", which approved the study protocol. All subjects gave written informed consent and were selected and followed by a research team at Ganep at Hospital da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficiência de São Paulo.

Subjects

Adult (18-65 years) female volunteers (n = 60) with at least 3 months of constipation defined as less than 3 bowel movements per week were recruited among health workers from the Hospital da Real e Benemérita Beneficência Portuguesa de São Paulo. None of the recruits used laxatives or enemas. Criteria for exclusion were constipation secondary to pharmacological effects, use of drugs that influence intestine motility, narcotic or alcohol use, being pregnant or lactating, lactose intolerance, habitual consumption of lactic acid bacteria-containing food or prebiotics, any historical or current diagnosis of large bowel disease such as inflammatory bowel disease and colon cancer, and history of neurologic disorder.

Experimental Design

This study was a randomized, double-blind, placebo controlled trial. After four days of treatment adaptation with increased consumption of fiber or placebo, treatment consisted of three weeks supplementation with 15 g/d of a mixture of inulin and PHGG (fiber group) or 15 g/d of maltodextrin (placebo group) divided in three sachets (5 g each). Subjects were required to record daily the sachet consumption and advised to maintain their daily physical activity, life style, and sleeping habits.

Gastrointestinal response including abdominal distension and pain, flatulence, stool consistency (classified according to Lewis 1997), and bowel movement were also recorded daily.[18]

Fresh stools were collected individually in plastic bags and immediately sent to laboratory in an ice bucket to be weighed and blended, fractionated, and stored for further determination of the fecal microbiota and SCFA content. All laboratory procedures were performed by researchers at the Metanutri team from the Department of Gastroenterology of the University of São Paulo Medical School.

Efficacy of treatment

The efficacy and tolerance of treatment were based on self-recording of gastrointestinal response and a weekly interview. At the interview, physicians and dieticians evaluated the frequency of bowel movement and subject satisfaction in relation to bowel movements.

Table I
List of genera of bacteria from the gut analyzed in our study and, their respective controls and primers used to the analysis

Genera	*Control strain*	*Reference nº*	*Primers (forward and reverse)*
Bifidobacterium sp	*B. longum*	ATCC 15707	F:5'-CTC CTG GAA ACG GGT GG-3' R:5'-GGT GTT CTT CCC GAT ATC TAC A-3'
Lactobacillus sp	*L.acidophillus*	ATCC 4356	F:5'-AGC AGT AGG GAA TCT TCC A-3' R:5'-CAC CGC TAC ACA TGG AG-3'
Bacteroides sp	*B. fragiles*	ATCC 43859	F:5'- TAGTTTGTTGGCGGGGTAAC -3' R:5'- GGCTGGTTCAGACTCTCGTC -3'
Clostridium sp	*C.perfringens*	ATCC 13124	F:5'-GTG AAA TGC GTA GAG ATT AGG AA-3' R:5'-GAT YYG CGA TTA CTA GYA ACT C-3'
Escherichia coli	*E. coli*	ATCC 25922	F:5' GTT AAT ACC TTT GCT CAT TGA 3' R:5' ACC AGG GTA TCT AAT CCT GTT 3'

ATCC: American Type Culture Collection.

Quantification of fecal bacteria

We studied the non-pathogenic bacteria of the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* and the pathogenic bacteria of the genera *Bacteroides* and *Clostridium* and the species *Escherichia coli*. Bacterial DNA was extracted and purified from stool samples (200mg) using the kit Qiamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, USA). Its integrity was determined on 2% agarose gel and its concentration in a spectrophotometer (Nanodrop, USA). DNA samples remained at -20°C freezer for later quantitative analysis by real-time polymerase chain reaction (real-time PCR). Total DNA of bacteria strains cultured in blood agar at 37°C and under anaerobic conditions (table I) was extracted and purified using the gDNA mini ChargeSwict bacteria (Invitrogen, USA) to be used as positive control of real-time PCR.

Changes in fecal bacterial population were assessed using real-time PCR through the absolute quantification of bacterial 16S ribosomal DNA (rDNA) genes by using specific primers to the 16S site of ribosomal DNA (Table 1). The number of genes copies was determined using Platinum® SYBR Green qPCR Supermix UDG (Invitrogen, USA) and the reactions were developed according to the manufacturer's protocol. In absolute quantification, the number of interest genes copies was determined based on the number of copies of curve pattern constructed by cloning into plasmid DNA. Cloning of 16S rDNA of different genera and species of studied bacteria was performed following the protocol of the kit TOPO TA Cloning Kit for Sequencing (Invitrogen®, USA). After cloning, the DNA plasmid containing the cloned 16S rDNA was extracted and purified. Quantification of plasmid DNA was determined using Nanodrop ND-1000 spectrophotometer. The concentration found was used to determine the calculation of molecules/mL. The plasmid DNA was stored at -20º C and was used to determine the standard curve of real-time PCR by serial dilution of different genes of interest.

Fecal SCFA Content

The quantification of fecal SCFA (acetic, propionic, isobutyric, butyric, isovaleric, and valeric acid) was developed by gas chromatography. Fecal samples (1 g) were diluted in water at 4°C and mixed for 5 minutes. The suspension was adjusted to a pH of 2 to 3 with 5M hydrochloric acid and the sample was centrifuged for 20 minutes at 5,000 rpm and 4°C. After centrifugation, the supernatant was collected and analyzed using a gas chromatograph (GC-Shimatzu model 2010F, Japan) equipped with auto injector (Shimadzu Model AOC-20i, Japan), split/splitless injector (Shimadzu model SPL-2010, Japan), flame ionization detector (FID-2010 model Shimadzu, Japan), and Cilicia capillary column (30 m x 0.25 mm internal diameter and 0.25 mm in film; Nukol, 30 m x 0.25 mm ID, 0.25 μm film- Supelco, Japan). A pattern of SCFA (volatile acid standard mix-Supelco, Japan) was used to enable the identification and analysis of the peaks generated by gas chromatography. The concentrations of various SCFA by analysis by gas chromatography were corrected in relation to dry weight of the samples. The initial temperature of the oven was 100°C and this was raised to 185°C at 4°C/min. The temperature of the injection port and detector was 240°C and 250°C, respectively. The flow rate of carrier gas (H2) was adjusted to split injection.

Statistical analysis

Quantitative data from bowel microbiota and SCFA were evaluated on a log basis using the Student T test to compare T0 (before treatment) and T1 (after treatment) within and between treatment groups (fiber and placebo). The variation between T0 and T1 was also compared between groups using the Wilcoxon test. The frequency of bowel movement and subject satisfaction were evaluated by Fisher exact test for each evaluated period (weekly) and by qui-quadrate for total studied period (3 weeks). For all comparisons $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Table II
Descriptive data of patients distributed in fiber and placebo groups

Group	*Age (y)*	*BW (kg)*	*BH (cm)*	*BMI (kg/m²)*	*SBP (mmHg)*	*DBP (mmHg)*	*HR (b/min)*	*T (Cº)*
Fiber	36.1	63.7	160.5	24.75	117.6	79.2	83.1	36.1
Placebo	40.2	66.0	160.6	25.45	117.0	77.4	81.4	36.2
p value	0.2772	0.8995	0.9641	0.8919	0.9429	0.4985	0.3935	0.2902

BW: Body weight; BH: Body height; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; T: Temperature. Student *t* test.

RESULTS

Patients

Sixty constipated woman were enrolled (fiber n = 28; placebo n = 32); 2 of them left voluntarily in the study (both from fiber group) and 12 were excluded due to loss of follow up (fiber n = 4; placebo n = 8). Randomization was considered adequate since no differences in relation to the means of descriptive characteristics (p ≥ 0.2772, table II) were found between groups. All enrolled constipated woman were clinically followed and 32 of them submitted to fecal quantification of differential bacteria and short-chain fatty acids (fiber group n = 14; placebo group n = 18).

Fecal bacteria

By comparing selective bowel bacteria before and after treatment, the fiber group decreased and placebo group increased the amounts of total *Clostridium* sp; these differences between groups were significant (table III). We did not find differences in the amounts of fecal *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, or *Escherichia coli* (table IV) between the groups and studied periods.

SCFA fecal concentration

The mean of the absolute amount of fecal acetic, isobutyric, butyric, and valeric acids did not differed between fiber and placebo groups in any evaluated period (table IV). Fecal isovaleric acid increased in placebo group (before *versus* after treatment), but this difference was not significant between the treatments (placebo versus fiber) (table IV).

Treatment efficacy

There was an increased frequency of weekly bowel movements and patient satisfaction in both treatment groups, with no differences between groups (tables V and VI, respectively).

Discussion

Our trial shows that a fiber mixture of inulin with agar gum can benefit the treatment of female constipation by reducing the amount of pathogenic bacteria *Clostridium sp*.

Among the 100 bacterial species included in the Clostridium genera there are several important human

Table III
Fecal volume of selective bacteria (cells/μl) in constipated women treated with fiber or placebo

Bacteria sp	*Treatment*	*Mean ± standard deviation*		*p1 value*	*p2 value*
		BT	*AT*		*(BT; AT)*
Bifidobacterium	Fiber	6.63 ± 0.97	6.80 ± 1.28	0.405	(0.378; 0.644)
	Placebo	6.32 ± 0.93	6.67 ± 0.48	0.053	
Lactobacillus	Fiber	4.92 ± 1.17	4.88 ± 1.15	0.876	(0.092; 0.285)
	Placebo	4.24 ± 1.04	4.49 ± 0.88	0.233	
Bacteroides	Fiber	10.10 ± 0.45	10.38 ± 0.41	0.158	(0.717; 0.292)
	Placebo	9.98 ± 1.15	10.20 ± 0.54	0.494	
Clostridium	Fiber	5.23 ± 0.67	4.76 ± 0.92	0.046*	(0.769; 0.045*)
	Placebo	5.14 ± 0.92	5.50 ± 0.91	0.047*	
Escherichia	Fiber	5.70 ± 1.27	5.54 ± 1.46	0.592	(0.531; 0.410)
	Placebo	5.41 ± 1.29	5.11 ± 1.41	0.183	

p1 = Before treatment (BT) *versus* after treatment (AT) within groups.
p2 = Fiber *versus* placebo in both studied periods (BT and AT).

Table IV
Fecal SCFA content (area) of constipated women treated with fiber of placebo

SCFA	*Treatment*	*Mean ± standard deviation*		*p1 value*	*p2 value*
		BT	*AT*		*(BT; AT)*
Acetic	Fiber	5.96 ± 0.85	5.86 ± 0.43	0.666	(0.530; 0.860)
	Placebo	5.81 ± 0.46	5.88 ± 0.41	0.328	
Isobutyric	Fiber	4.97 ± 0.42	4.92 ± 0.61	0.581	(0.133; 0.762)
	Placebo	4.65 ± 0.73	4.81 ± 0.61	0.077	
Butyric	Fiber	5.65 ± 0.87	5.42 ± 0.63	0.315	(0.295; 0.999)
	Placebo	5.35 ± 0.74	5.42 ± 0.65	0.478	
Isovaleric	Fiber	5.20 ± 0.59	5.06 ± 0.78	0.131	(0.355; 0.682)
	Placebo	4.99 ± 0.73	5.14 ± 0.65	0.031*	
Valeric	Fiber	5.21 ± 0.77	4.95 ± 0.67	0.200	(0.215; 0.912)
	Placebo	4.90 ± 0.66	4.98 ± 0.5673	0.258	

p1 = Before treatment (BT) *versus* after treatment (AT) within groups.
p2 = Fiber *versus* placebo in both studied periods (BT and AT).

pathogens, such as *C. botulinum, C. difficile,* and *C. perfringes. Clostridium difficile* is a major etiological agent of diarrhea and is now recognized as the primary cause of hospital acquired colitis in patients receiving antibiotics, chemotherapeutics, or other drugs that alter normal flora.[19] *C. perfringens*, used as our control bacteria, produces different enterotoxins associated with diseases including food poisoning and necrotic enterocolitis.[20,21] About 5-20% of antibiotic-associated diarrhea cases and sporadic non-food borne diarrhea may be due to *Clostridium perfringens* type A, mainly in geriatric patients and those negative for *C. difficile*[22-24]. Therefore, the reduction in *Clostridium* bacteria with oral intake of an inulin/PHGG mixture indicates potential benefits for gut health.

Currently, dietary fibers such as inulin and PHGG are associated with the promotion of endogenous microbial population growth, such as *Bifidobacteria* and *Lactobacilli.*[2] These bacteria are beneficial for intestinal health due to a variety of effects, including inhibition of pathogenic bacterial growth.[2] However, we did not find changes in the amount of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli.* Therefore, we suggest that the decrease of *Clostridium* bacteria by prebiotics observed by us could be due to increased levels of other beneficial bacteria, which we did not evaluate in this study, or by other mechanisms independent of the changes in beneficial microbiota.

The fermentation of prebiotics by microorganisms of the gastrointestinal tract leads to the production of SCFA. The SCFA produced in the colon, specifically acetic acid (2C), propionic acid (3C), and butyrate (4C), are the main source of energy for the enterocyte. They also stimulate cell proliferation of the epithelium, increase visceral blood flow, and promote water and sodium absorption. SCFA have antibacterial properties that prevent growth of pathogenic bacteria, such as reduction of luminal pH that stimulates the growth of

Table V
Frequency of bowel movements in women treated with fiber or placebo

Bowel movement (nº)	*Fiber*			*Placebo*		
	Week 1	*Week 2*	*Week 3*	*Week 1*	*Week 2*	*Week 3*
0	0	1	0	0	0	0
1	1	0	0	3	2	1
2	3	3	1	4	3	1
3	5	3	3	7	1	4
4	3	2	3	1	6	1
> 5	10	13	14	9	12	16
Mean ± SD	5.32 ± 4.66	5.82 ± 4.14	5.95 ± 2.50	4.41 ± 3.06	5.17 ± 3.21	6.70 ± 3.83
Fiber versus placebo (p)	*Week 1*			*Week 2*		*Week 3*
	+0.90 (3.91)			+0.65 (3.68)		-0.74 (3.27)

Table VI
Number and percentage of constipated woman reporting constipation relief after 3 weeks treatment with fiber or placebo

Treatment	*0**	*1**	*2**	*3**	*Total*
Fiber	6 (27.3%)	19 (4.5%)	6 (27.3%)	9 (40.9%)	22 (100.0%)
Placebo	4 (16.7%)	5 (20.8%)	5 (20.8%)	10 (41.7%)	24 (100.0%)
Total	10 (21.7%)	6 (13.0%)	11 (23.9%)	19 (41.3%)	46 (100.0%)
Fiber *versus* placebo (p)			0.372		

*) 0 = Always unsatisfied; 1 = Satisfied only 1 week; 2 = Satisfied in 2 weeks; 3 = Always satisfied.

Lactobacilli and *Bifidobacteria* and direct suppression of pathogenic bacteria.[13] However, we did not observe changes in the fecal concentration of SCFA between the treatments in the present study.

Different factors related to stool collection without professional supervision could contribute to lack of observed changes in SCFA. Small stool sample weight could lead to sampling errors, as the entire bowel does not contain a homogenous distribution of SCFA. Samples transportation was performed after patients' calling to inform us of its collection, and we could not control the time that samples remained waiting to be adequately stored. In addition, SCFA are volatile and can be rapidly lost at physiological pH values, and perhaps our stool samples should have been stabilized by acidification prior to freezing.[25] On the other hand, it is also possible that there was an increased production of SCFA that were consumed by enterocytes and resident bacteria.

In agreement with our study, previous authors showed that the ingestion of inulin was able to shorten the orofecal transit time and improve stool consistency in subjects suffering from constipation, but did not change concentrations of the abundant SCFA (acetate, propionate) and fecal contents of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis*.[26] These authors did not evaluate the stool composition of pathogenic bacteria.

As long we had controlled the treatment with inulin and PHGG by using placebo, from our data it is not possible to infer if the mixture of two fibers can potentiates it individual effect. In a previous study of 188 adult irritable bowel syndrome patients, PHGG was as effective as a high fiber diet in improving pain and bowel habits, and was better tolerated by patients. Another study in childhood constipation found comparable benefits between a fluid fiber mixture and isolated lactulose.[7,27]

Interestingly, although placebo treatment did not change the amount of pathogenic bacteria, it improved bowel movements and patient satisfaction. Maltodextrin was chosen as placebo control because it is an easily absorbed and digested carbohydrate that escapes bacterial fermentation in the colon and does not interfere in microbial ecology of the gastrointestinal tract, gut metabolism, and function. Therefore, our data suggest that improvement of bowel movements and patient satisfaction after treatment with placebo may be due to the placebo effect.

The placebo effect has been widely documented by randomized, placebo-controlled drug studies. The main theories proposed to explain the placebo effect include the conditioning theory (placebo effect as a conditioned response) and the mentalistic theory (patient's expectation as the primary cause of the placebo effect).[28] Brain imaging has demonstrated that placebo can mimic the effect of the active drugs by activating the same brain areas.[29] This is the case for placebo-dopamine in Parkinson's disease and for placebo-analgesics.[30,31]

Considering that our study included women from a health care institution with greater awareness of the potential benefits of using fiber for the treatment of constipation, it is possible that our participants experienced a placebo effect. Beneficial effects of fiber versus placebo were found in studies performed in children, who are less susceptive to the placebo effect.[32,33]

In conclusion, a mixture of inulin and PHGG gave comparable clinical results to placebo in the treatment of female constipation, but had an additional beneficial effect on gut microbiota by decreasing the amount of pathological bacteria of the *Clostridium* genera.

Acknowledgements

This study was funded by a grant from the Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp project 07/58600-2).

References

1. Cook IJ, Talley NJ, Benninga MA, Rao SS, Scott SM. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (Suppl. 2): 1-8.
2. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Stemhagen A, Chee E, Lipton RB, Farup CE. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3530-3540.
3. Sonnenberg A, Koch TR. Epidemiology of constipation in the United States. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1-8.
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 376-386.

5. Sturtzel B, Elmadfa I. Intervention with dietary fiber to treat constipation and reduce laxative use in residents of nursing homes. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 54-56.
6. Kaçmaz Z, Ka içi M. Effectiveness of bran supplement in older orthopaedic patients with constipation. *J Clin Nurs* 2007; 16: 928-936.
7. Parisi GC, Zilli M, Miani MP, Carrara M, Bottona E, Verdianelli G, Battaglia G, Desideri S, Faedo A, Marzolino C, Tonon A, Ermani M, Leandro G. High fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): A multicenter, randomised, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis and Sci* 2002; 47: 1697-1704.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-1412.
9. López Román J, Martínez Gonzálvez AB, Luque A, Pons Miñano JA, Vargas Acosta A, Iglesias JR, Hernández M, Villegas JA. [The effect of a fibre enriched dietary milk product in chronic primary idiopatic constipation]. *Nutr Hosp* 2008; 23: 12-9.
10. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterol* 1995; 108: 975-982.
11. Kruse H-P, Kleessen B, Blaut M. Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects. *Brit J Nutr* 1999; 82: 375-382.
12. Moore WE, Holdeman LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol* 1974; 27: 961-979.
13. Blaut M. Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *Eur J Nutr* 2002; 41: I/11-I/16.
14. Romeo J, Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp* 2010; 25: 341-349.
15. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-1227.
16. Takahashi H, Wako N, Okubo T, Ishihara N, Yamanaka J, Yamamoto T. Influence of partially hydrolysed guar gum on constipation in women. *J Nutr Socio Vitaminol* 1994; 40: 251-259.
17. Giaccari S, Grasso G, Tronci S, Allegretta L, Sponziello G, Montefusco A, Siciliano IG, Guarisco R, Candiani C, Chiri S. Partially hydrolyzed guar gum: a fiber as coadjuvant in the irritable colon syndrome. *Clin Ter* 2001; 152: 21-25.
18. Lewis SJ, Heaton KW. "Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time". *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
19. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. *Indian J Med Res* 2010; 131: 487-499.
20. Wells CL, Wilkins TD. Clostridia: Sporeforming Anaerobic Bacilli in: Baron's Medical Microbiology (Baron S et al., eds.) (4th ed.) 1996; Univ of Texas Medical Branch.
21. Morris WE, Fernández-Miyakawa ME. Toxinas de Clostridium perfringens. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 251-260.
22. Carman RJ. Clostridium perfringens in spontaneous and antibiotic associated diarrhoea of man and other animals. *Rev Med Microbiol* 1997; 8: S43-S45.
23. Vaishnavi C, Kaur S. Clostridium perfringens enterotoxin in antibiotic-associated diarrhea. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 198-199.
24. Kobayashi S, Wada A, Shibasaki S, Annaka M, Higuchi H, Adachi K, Mori N, Ishikawa T, Masuda Y, Watanabe H, Yamamoto N, Yamaoka S, Inamatsu T. Spread of a large plasmid carrying the cpe gene and the tcp locus amongst Clostridium perfringens isolates from nosocomial outbreaks and sporadic cases of gastroenteritis in a geriatric hospital. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 108-113.
25. Clayton EH, Blake RJ. Possible errors in the analysis of lactic acid and volatile fatty acids in the gastrointestinal tracts of pigs and chickens. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2206-2207.
26. Hengst C, Ptok S, Roessler A, Fechner A, Jahreis G. Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60: 96-105.
27. Kokke FT, Scholtens PA, Alles MS, Decates TS, Fiselier TJ, Tolboom JJ, Kimpen JL, Benninga MA. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 592-597.
28. Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12: 195-200.
29. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How Placebos Change the Patient's Brain. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 339-354.
30. Miva H. Placebo effect in Parkinson's disease. *Brain Nerve* 2007; 59: 139-146.
31. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci* 2006; 27: S100-102.
32. Castillejo G, Bulló M, Anguera A, Escribano J, Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics* 2006; 118: e641-e648.
33. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004; 113: 259-264.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):130-137
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Stress hyperglycaemia in critically ill patients; Potential role of incretin hormones; a preliminary study

J. A. Llompart-Pou[1], A. G. Fernández-de-Castillo[2], B. Burguera[3], J. Pérez-Bárcena[1], P. Marsé[1], M. Rodríguez-Yago[1], A. Barceló[2] and J. M.ª Raurich[1]

[1]Servei de Medicina Intensiva. [2]Análisis Clíniques. [3]Endocrinología/IUNICS/CAIBER. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears. Spain.

Abstract

Background: **Stress hyperglycaemia is common in the intensive care unit (ICU) setting and has been related to a worst outcome.**

Objective: **The objective was to characterize the association of glucoregulatory hormones, mainly incretins, with the levels of glycaemia, and its relationship with outcome in ICU patients.**

Methods: **We prospectively studied 60 patients. Stress hyperglycaemia was diagnosed when glycaemia was > 115 mg/dL. At ICU admission we determined glycaemia, insulin, glucagon, cortisol, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) plasma levels. Groups were compared using Kruskal-Wallis test. The association between glycaemia levels and glucoregulatory hormones was evaluated using linear regression.**

Results: **Forty-five patients (75%) had hyperglycaemia. We observed no differences in glucoregulatory hormones levels between normo- and hyper- glycaemia groups. Glycaemia levels were not significantly correlated with insulin, glucagon, cortisol or GIP levels, but were correlated with GLP-1 (p = 0.04). GLP-1 was also correlated with cortisol (p = 0.01), but failed to show a significant correlation with insulin, glucagon or GIP levels. Lower levels of plasma GLP-1 were found in patients with stress hyperglycaemia requiring vasoactive support (p = 0.02).**

Conclusions: **Glycaemia levels were correlated with GLP-1 levels in ICU patients. GLP-1 levels were also associated with cortisol. Patients with stress hyperglycaemia who required vasoactive support had lower incretin levels compared with those patients with stress hyperglycaemia who were hemodynamically stables. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01087372).**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:130-137)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5434

Key words: *Stress hyperglycaemia. Incretins. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide. Glucagon-like peptide-1. Critically ill patients.*

Correspondence: Juan Antonio Llompart-Pou.
Servei de Medicina Intensiva.
Hospital Universitari Son Espases.
Carretera Valldemossa, 79.
07010 Palma de Mallorca. Illes Balears. Spain.
E-mail: juanantonio.llompart@ssib.es / ja_llompart@hotmail.com

Recibido: 8-VI-2011.
1.ª Revisión: 1-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS EN EL PACIENTE CRÍTICO; PAPEL POTENCIAL DE LAS INCRETINAS; ESTUDIO PRELIMINAR

Resumen

Antecedentes: **La hiperglucemia de estrés es habitual en el contexto de la Unidad de cuidados intensivos (UCI) y se ha relacionado con un peor pronóstico.**

Objetivo: **el objetivo fue caracterizar la asociación de hormonas glucorreguladoras, principalmente las incretinas, con las glucemias y su relación con el pronóstico de los pacientes de UCI.**

Métodos: **Estudiamos de forma prospectiva a 60 pacientes. La hiperglucemia de estrés se diagnosticaba cuando la glucemia era > 115 mg/dl. En el ingreso en la UCI, determinamos la glucemia y las concentraciones plasmáticas de insulina, glucagón, cortisol, polipéptido insulinotropo dependiente de glucosa (GIP) y péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1). Se compararon los grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis. La asociación entre las glucemias y las hormonas contrarreguladoras se evaluó mediante regresión linear.**

Resultados: **45 pacientes (75%) tenían hiperglucemia. No observamos diferencias en las concentraciones de hormonas glucorreguladoras entre los grupos de normo e hiperglucemia. Las glucemias no se correlacionaron de forma significativa con las concentraciones de insulina, glucagón, cortisol o GIP, pero sí con el GLP-1 (p = 0,04). El GLP-1 también se correlacionó con el cortisol (p = 0,01), pero no consiguió mostrar una correlación significativa con las concentraciones de insulina, glucagón o GIP. Se encontraron menores concentraciones plasmáticas de GLP-1 en los pacientes con hiperglucemia de estrés que requerían soporte vasoactivo (p = 0,02).**

Conclusiones: **las glucemias se correlacionaron con las concentraciones de GLP-1 en los pacientes en UCI . Las concentraciones de GLP-1 también se asociaron con el cortisol. Los pacientes con hiperglucemia de estrés que necesitaron soporte vasoactivo tenían menores concentraciones de incretina en comparación con aquellos con hiperglucemia de estrés con estabilidad hemodinámica (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01087372).**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:130-137)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5434

Palabras clave: *Hiperglucemia de estrés. Incretinas. Polipéptido insulinotropo dependiente de glucosa. Péptido-1 de tipo glucagón. Pacientes críticos.*

Abbreviations

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.
BMI: Body mass index.
GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide.
GLP-1: Glucagon-like peptide-1.
HIV: Human immunodeficiency virus.
HOMA: Homeostatic Model Assessment.
ICU: Intensive care unit.
IIT: Intensive insulin therapy.
LOS: Length of stay.
SD: Standard deviation.
TBI: Traumatic brain injury.

Introduction

Stress hyperglycaemia is a common problem in critically ill patients[1,2] independently of the acute condition they suffer and has been related to a worst outcome[1-5] in the intensive care unit (ICU) setting. Treatment of this condition constitutes a relevant scientific topic, since the landmark studies by Van den Berghe et al.[6] showed a reduced mortality in surgical patients treated with intensive insulin therapy (IIT), where as medical patients treated with IIT, obtained a less marked benefit in terms of survival with this therapy.[7] As consequence of these trials, treatment with IIT became a standard of care in the ICU population.

However, recent multicenter trials have shown opposite results and in addition, raised concerns about the feasibility and indications for IIT.[8-12] Specifically, safety was compromised by the increased incidence of hypoglycaemic episodes and significant glycaemic levels variability associated to insulin therapy, which was also associated to a worst outcome.[13,14]

Incretin hormones, namely glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), are insulinotropic glucagonostatic gastrointestinal hormones that lower glucose in a stable glycaemia-dependent manner, and therefore, minimize the risk of hypoglycaemia.[15,16] Their concentrations rapidly increase after food intake.[15] An experimental model recently developed in rats, suggested a potential role of GLP-1 in the treatment of hyperglycaemia in the context of acute critical illness.[17] Although preliminary studies with small sample size have shown a potential benefit role of treatments with incretins analogs (especially GLP-1) in hyperglycaemia in different populations of ICU patients,[18-23] we still do not have a clear understanding of the role of incretins in critically ill patients and its correlation with other glucoregulatory hormones. We speculate that endogenous incretins levels should be decreased in the stressed ICU patient and could play a role in the development of stress hyperglycaemia in this setting.

Objective

The aim of this study was to characterize the association of the glucoregulatory hormones (with especial focus on incretins levels) with the levels of glycaemia and its relationship with outcome in critically ill patients.

Methods

This study was conducted at the ICU of our tertiary university hospital (Hospital Universitari Son Dureta Palma de Mallorca, Spain) from January 2010 to April 2010. The Ethics Committee of the Balearic Islands approved the study on December 21st, 2009. In all cases, written informed consent for inclusion in the study was obtained from the patient or closest relative.

Patients

This was a prospective and observational study. We prospectively studied all patients consecutively admitted to the medical-surgical ICU of our institution who fulfilled the following inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

Inclusion criteria: Age > 18 years, emergent ICU admission, having obtained written informed consent from patients or relatives.

Exclusion criteria: Previously known type I or type II diabetes, patients who received insulin or oral antidiabetic agents before ICU admission, malignancies, scheduled surgery, patients receiving enteral or parenteral nutrition, inability to obtain informed consent.

In all cases, patients were managed according to international guidelines depending on the admission diagnosis.

Data collection. Predefined subgroups

The following clinical and demographic data of interest were prospectively recorded: age, gender, ICU admission diagnosis, cardiac rate, mean arterial pressure, the Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Glasgow coma scale score, use of vasoactive agents, use of mechanical ventilation, paO2 to FiO2 ratio, body mass index, ICU length of stay and ICU mortality.

The values of the glucoregulatory hormones were evaluated in patients with hyperglycaemia and in a control group, constituted by patients with glycaemia levels equal or less than 115 mg/dL. In addition, based on the controversy existing on the optimal glycaemia thresholds and the potential role of IIT in the treatment of stress hyperglycaemia in different populations of critically ill patients, we analyzed the following predefined subgroups: 1) Surgical (trauma, surgery and

Table I
Baseline clinical characteristics of the 60 patients distributed by normo- or hyperglycaemia. Dara are presented as mean ± SD or number and percentage as appropriate

	Glycaemia ≤ 115 mg/dL n: 15	*Glycaemia > 115 mg/dL n: 45*	*p value*
Gender female, n (%)	3 (20.0)	9 (20.0)	1.0
Age, years	37 ± 17	43 ± 18	0.26
BMI	24.9 ± 4.5	24.7 ± 3.0	0.90
APACHE II	14.2 ± 4.4	14.0 ± 6.0	0.48
Past history, n (%)			
Hypertension	3 (20.0)	6 (13.3)	0.68
Dyslipidemia	1 (6.7)	3 (6.7)	1.0
Heart disease	1 (6.7)	3 (6.7)	1.0
Lung disease	0 (0.0)	2 (4.4)	1.0
Liver disease	0 (0.0)	3 (6.7)	0.57
Kidney disease	0	0	
HIV infection	0 (0.0)	3 (6.7)	0.57
Alcohol abuse	1 (6.7)	3 (6.7)	1.0
Tobacco	2 (13.3)	4 (8.9)	0.63
Main Diagnosis, n (%)		0.34	
TBI	8 (53.3)	18 (40)	
Trauma (non-TBI)	1 (6.7)	8 (17.8)	
Sepsis	4 (26.7)	5 (11.1)	
Cerebrovascular disease	1 (6.7)	7 (15.6)	
Outcome			
ICU LOS, days	7.7 ± 6.8	12.8 ± 12.0	0.25
Mortality, n (%)	1 (6.7)	6 (13.3)	0.67

BMI: Body mass index; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; HIV: Human immunodeficiency virus; TBI: Traumatic brain injury; ICU: Intensive care unit; LOS: Length of stay.

burns) vs. non-surgical patients. 2) Neurological (brain injury, cerebrovascular disease, subarachnoid hemorrhage and meningitis) vs. non-neurological patients. 3) Patients who required vasoactive support vs. hemodynamically stable patients without vasoactive support.

Samples and analysis

Samples were obtained from an arterial line at ICU admission, after cardiopulmonary stabilization was achieved and before initiating enteral or parenteral nutrition and/or treatment with insulin. Blood was collected in 10-mL serum tubes and for plasma analysis into chilled ethylenediaminetetraacetic acid tubes. Both serum and plasma were separated by centrifugation (3,500 rpm for 10 minutes at 4ºC). Samples were frozen at -80ºC until analyzed. Serum glycaemia was determined by enzymatic calorimetric assay GOD-PAP in Hitachi Modular Analyzer (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Normal values for non-stressed volunteers: 70-100 mg/dL. Serum insulin was measured by a commercial chemiluminiscent assay in Immulite 2000 analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA). Reference values: Insulin 2-29 µUI/mL. Serum Cortisol was determined by chemiluminiscent assay in Advia Centaur analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA). Reference values: 4.3-25 µg/dL. Plasma glucagon was determined by enzyme linked inmunosorbent assay (ELISA) using commercially available kits (DRG International Inc, USA), in a DSX System. Reference values: 59-177 pg/mL. Serum GIP (pg/mL) and plasma GLP-1 (ng/mL) were measured using ELISA (DRG International Inc, USA), in a DSX System. Using the previous data, we also evaluated the insulin resistance using the Homeostatic Model Assessment (HOMA) index, which was calculated as the product of the fasting plasma insulin level (µU/mL) and the fasting plasma glucose level (mg/dl), divided by 405.

Statistical analysis

Variables are expressed in mean and standard deviation (SD) for continuous variables and numbers and percentages for categorical variables as appropriate. Differences were compared between groups using the independent Student's *t* test or Mann-Whitney U test (for continuous variables) or Chi-square or Fisher exact test (for categorical variables) when appropriate. Differences were compared between the different subgroups studied using Kruskal-Wallis test. The association between glycaemia levels and glucoregulatory hormones in the whole population and in the predefined subgroups was evaluated using linear regression.

Table II
Glucoregulatory hormones levels at ICU admission. Data are presented as mean ± SD

	Glycaemia ≤ 115 mg/dL n: 15	*Glycaemia > 115 mg/dL n: 45*	*p value*
Glycaemia	100 ± 15	160 ± 59	< 0.001
Insulin	5.0 ± 4.8	8.0 ± 5.6	0.07
HOMA	1.2 ± 1.3	3.1 ± 2.5	0.001
Glucagon	219 ± 86	223 ± 122	0.90
Cortisol	18.5 ± 11.1	22.4 ± 13.7	0.33
GIP	25.5 ± 23.8	36.1 ± 45.5	0.91
GLP-1	0.52 ± 0.12	0.58 ± 0.27	0.24

ICU: Intensive care unit; HOMA: Homeostatic Model Assessment index; GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

A *p* value less than 0.05 was considered significant. Data were analyzed using specific software: SPSS statistical package version 17.0 (SPSS Inc, Chicago).

Results

Baseline clinical characteristics of the 60 patients studied are summarized according to normo- or hyperglycaemia (table I). Forty-five patients (75%) had hyperglycaemia at ICU admission. The main clinical parameters at the time of sampling were: time from ICU admission 116 ± 92 minutes, heart rate 85 ± 23 bpm, mean arterial pressure 87 ± 17 mmHg, mean PaO2 to FiO2 ratio 320 ± 153, mean Glasgow coma scale score 10 ± 4. Ten patients (16.7%) received norepinephrine and 46 patients (76.7%) were mechanically ventilated at the time of assessment. Severity of illness was similar in normo- and hyper- glycaemic patients (table I), as well as in the subgroups analysis: surgical vs. non-surgical patients (p = 0.35), neurological vs. non-neurological patients (p = 0.78) and patients requiring vasoactive support vs. hemodynamically stables (p = 0.24).

We did not observe significant differences in mean values of the glucoregulatory hormones between normo- and hyper- glycaemia groups (table II). Interestingly, insulin plasma levels were 5.0 ± 4.8 μUI/mL in the normoglycaemic group whereas insulin levels elevated to 8.0 ± 5.6 μUI/mL in the hyperglycaemic group (non-significative p = 0.07). The levels of plasma glucagon were similar in both groups. HOMA index was lower in the normoglycaemia group, as expected (table II). Analysis of mean values of glucoregulatory hormones according to predefined subgroups, surgical vs. non-surgical, neurological vs. non-neurological and patients with vasoactive support vs. hemodynamically stable are shown in tables III, IV and V respectively. We found lower levels of incretin hormones (especially GLP-1) in the group of patients with hyperglycaemia who required vasoactive support compared with those patients with stress hyperglycaemia who were hemodynamically stables (table V).

Glycaemia levels were not significantly correlated with insulin, glucagon, cortisol or GIP levels, but were correlated with GLP-1 (fig. 1). Along with this correlation with glycaemia levels, GLP-1 was also correlated with cortisol, but failed to show a significant correlation with insulin, glucagon or GIP levels (fig. 2).

Mean values of the following glucoregulatory hormones were not found to be correlated with mortality:

Table III
Glucoregulatory hormones levels at ICU admission distributed by surgical and non-surgical patients. Data are presented as mean ± SD

	Surgical		*Non-surgical*		*p value*
	G ≤ 115 mg/dL n: 9	*G > 115 mg/dL n: 32*	*G ≤ 115 mg/dL n: 6*	*G > 115 mg/dL n: 13*	
Glycaemia	99 ± 18	158 ± 59	102 ± 9	164 ± 59	< 0.001
Insulin	4.9 ± 4.3	7.7 ± 5.9	5.0 ± 5.9	8.6 ± 5.1	0.20
Glucagon	177 ± 43	202 ± 96	283 ± 99	275 ± 164	0.14
Cortisol	15.1 ± 8.6	19.8 ± 12.0	23.6 ± 13.1	28.4 ± 16.6	0.20
GIP	19.4 ± 12.5	36.2 ± 41.6	34.8 ± 34.2	35.8 ± 55.8	0.88
GLP-1	0.56 ± 0.09	0.59 ± 0.23	0.46 ± 0.14	0.57 ± 0.35	0.48

ICU: Intensive care unit; G: Glycaemia; GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

Table IV
Glucoregulatory hormones levels at ICU admission distributed by neurological vs non-neurological patients. Data are presented as mean ± SD

	Neurological		*Non-neurological*		*p value*
	G ≤ 115 mg/dL n: 10	*G > 115 mg/dL n: 28*	*G ≤ 115 mg/dL n: 5*	*G > 115 mg/dL n: 17*	
Glycaemia	99 ± 17	144 ± 23	103 ± 8	186 ± 86	< 0.001
Insulin	4.8 ± 4.4	8.6 ± 6.3	5.2 ± 6.1	7.1 ± 4.5	0.20
Glucagon	196 ± 69	199 ± 96	264 ± 106	263 ± 151	0.33
Cortisol	13.9 ± 7.6	22.0 ± 12.9	27.7 ± 11.8	23.1 ± 16.1	0.17
GIP	16.8 ± 9.6	41.9 ± 49.4	43.1 ± 34.8	26.5 ± 37.6	0.57
GLP-1	0.54 ± 0.09	0.56 ± 0.17	0.48 ± 0.18	0.61 ± 0.38	0.76

ICU: Intensive care unit; G: Glycaemia; GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

Table V
Glucoregulatory hormones levels at ICU admission in patients treated with vasoactive support vs hemodinamically stables. Data are presented as mean ± SD

	Vasoactive support		*Hemodinamically stables without vasoactive support*		*p value*
	G ≤ 115 mg/dL n: 2	*G > 115 mg/dL n: 8*	*G ≤ 115 mg/dL n: 13*	*G > 115 mg/dL n: 37*	
Glycaemia	100 ± 8	163 ± 39	100 ± 16	159 ± 62	< 0.001
Insulin	3.2 ± 1.9	8.0 ± 5.7	5.2 ± 5.1	8.0 ± 5.7	0.25
Glucagon	336 ± 24	206 ± 145	201 ± 77	227 ± 119	0.25
Cortisol	31.2 ± 15.3	20.0 ± 14.4	16.6 ± 9.6	23.0 ± 14.0	0.29
GIP	31.7 ± 32.4	10.4 ± 6.4	24.6 ± 23.8	41.7 ± 48.4	0.16
GLP-1	0.52 ± 0.05	0.36 ± 0.19*	0.52 ± 0.13	0.63 ± 0.26*	0.02

*p value < 0.05.
ICU: Intensive care unit; G: Glycaemia; GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

glycaemia (p = 0.53), insulin (p = 0.87), glucagon (p = 0.11), cortisol (p = 0.85), GIP (p = 0.70), HOMA index (p = 0.69) and GLP-1 (p = 0.05).

Discussion

The main findings of our study were that glycaemia levels were correlated with GLP-1 levels. GLP-1 was also associated with cortisol. Patients with stress hyperglycaemia who required vasoactive support had lower endogenous incretins levels compared with those patients with stress hyperglycaemia who were hemodynamically stables.

Stress hyperglycaemia is a common feature in critically ill patients, which is considered a marker of worst prognosis in this population.[1-5] Whether treatment of this condition by means of IIT improves prognosis remains unclear, according to published studies[6-13] which raised concerns about safety due to an increased number of hypoglycaemic episodes and increased glycaemia variability.[13,14]

A novel approach to stress hyperglycaemia is based in the use of incretins analogs.[15-23] Specifically, GLP-1 increases insulin secretion to normal levels only in hyperglycemia states, suppresses glucagon, and therefore, lowers glucose in a stable manner in the setting of hyperglycaemia, avoiding episodes of hypoglycaemia[15,16] and might have beneficial effects on cardiac function.[18,20,21] These characteristics makes GLP-1 an ideal agent to be considered in the treatment of stress hyperglycemia in critically ill patients.[16] However, some questions are still unclear, such as what dose should we use, which is the best route of administration, and which groups of critically ill patients might benefit the most from this therapy.[16] Little is known about the levels of endogenous incretins in critically ill patients, and its potential contribution to the development of stress hyperglycaemia, which is multifactorial and not fully understood.[24] Different factors have been related with the development of stress hyperglycaemia in critically ill patients:[24] some of them exogenous such as treatment with steroids, vasopressors, parenteral and enteral nutrition; others affecting patient predisposition, such as pancreatic reserve and insulin resistance, and some related to severity and nature of underlying illness, such as use of catecholamines, inflammatory

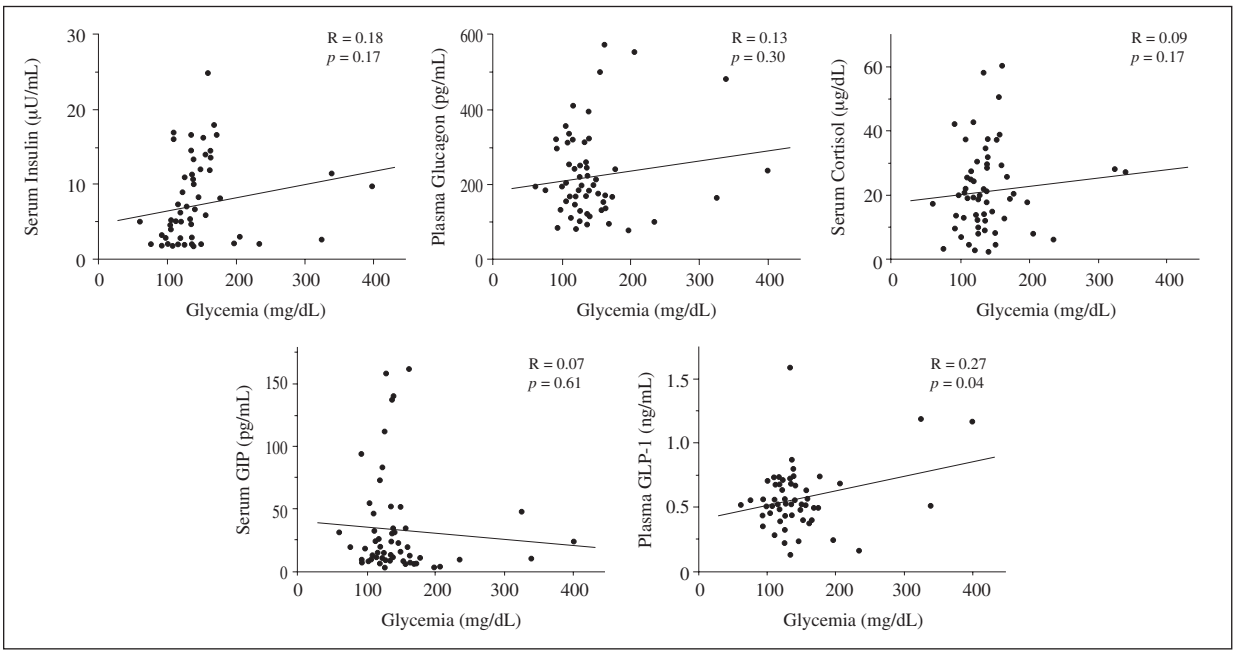


Fig. 1.—Correlation between glycaemia levels and the glucoregulatory hormones studied.

cytokines, lipotoxicity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation.

We hypothesized that patients with stress hyperglycaemia should present decreased levels of glucoregulatory hormones. Therefore, in this study we evaluated the levels of glucoregulatory hormones (with special focus on incretins levels) at ICU admission.

In our fasting ICU patients we found that the only glucoregulatory hormone which presented a significant association with glycaemia was GLP-1. In addition, GLP-1 showed a moderate correlation with cortisol levels. Interestingly GLP-1 and GIP were lower in patients with hyperglycaemia who required vasoactive support compared with those patients with stress hyperglycaemia who were hemodynamically stables (table V). Analyzing together these results, one could speculate that an interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal and enteroendocrine systems exists. However, in those patients requiring vasoactive support, the activation of the enteroendocrine axis seems to be disturbed, leading to lower incretins levels. A possible explanation to these findings is based on a detrimental effect of cathecolamines in incretins levels, a fact that would not affect the potential clinical implications of the study. The fact that all groups had similar severity of illness evaluated by the APACHE II score supports this affirmation.

Our results suggest that the failure of the enteroendocrine axis might play a role in the development of stress hyperglycaemia, and therefore, treatment with GLP-1 analogs may constitute a promising tool in the treatment of this condition in the ICU patients.[18-23] The fact that in the hyperglycaemic group of ICU patients the presence of higher levels of plasma insulin were insufficient to maintain euglycaemia, underlines a potential role of GLP-1 analogs, (stimulating insulin secretion and specifically reducing glucagon levels) helping to control hyperglycaemia in these patients. According to our results, this treatment could potentially benefit the most, those ICU patients requiring vasoactive support. However, certain points should be taken into account and can influence our results: GLP-1 has a short half-live and the main stimuli for its secretion are the food intake and the presence of nutrients in the gastrointestinal tract.[25] Our patients were in a fasting status to exclude potential confounders. The time the patients were in a fasting status was unknown, which constitutes a potential drawback in our study. However, in all cases, the patients were admitted through the emergency department, so a minimum fasting period of 90 minutes could be ensured. As previously stated, different mechanisms which are not completely understood can be involved in the development of stress hyperglycaemia.[24]

Our study presents some limitations: the most important one is that we analyzed the glucoregulatory hormones at one single point, so we can not evaluate the time-course of these hormones. However, we decided to perform the analysis in this fashion in fasting patients to rule out potential confounding factors, such as treatment with oral antidiabetic agents, insulin or with exogenous factors involved in the development of stress hyperglycaemia, for example, treatment with glucocorticoids or enteral and parenteral nutrition. In addition, our sample is relatively small to find significant differences in some of the subgroups of patients studied, and therefore, the risk of type I and type II errors in the statistical analysis increases.

In summary, our study showed that glycaemia levels were correlated with GLP-1 levels. GLP-1 levels

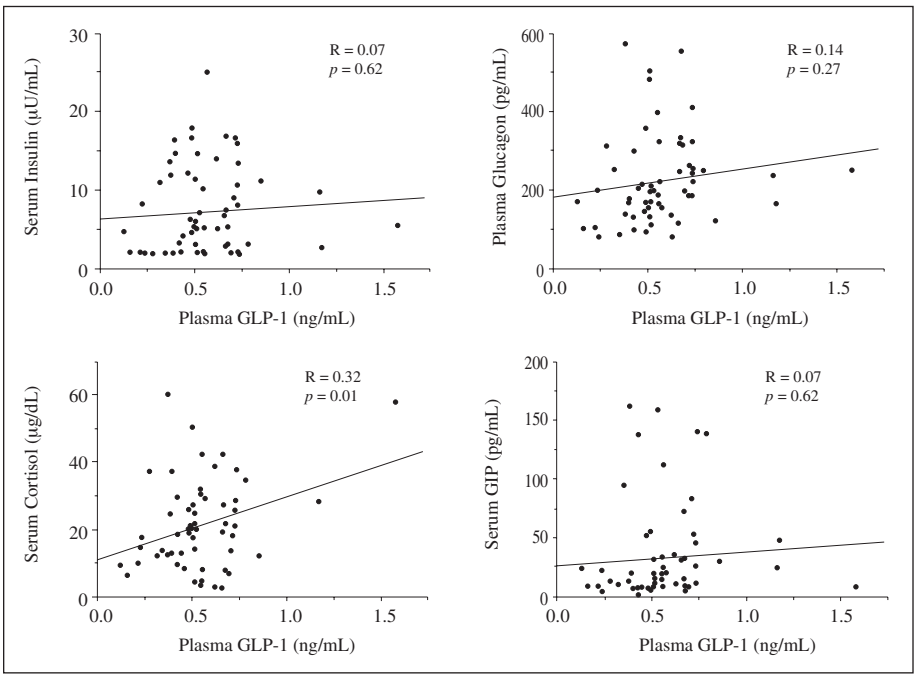


Fig. 2.—Correlation between GLP-1 levels and the other glucoregulatory hormones.

were also associated with cortisol suggesting an interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal and enteroendocrine systems, which seems to be especially disturbed in the patients requiring vasoactive support, who presented lower incretin levels compared with those patients with stress hyperglycaemia who were hemodynamically stables. A randomized controlled study evaluating the role of GLP-1 analogs in the management of stress hyperglycemia in critically ill patients is warranted, with special focus on patients requiring vasoactive support and in the dynamic evolution in patients receiving enteral and parenteral nutrition, which were not included in this study.

Financial support

This research was supported by an intramural grant from the Hospital Universitari Son Dureta (Fundació Mateu Orfila), awarded to Dr Juan Antonio Llompart-Pou. This public institution will not gain or lose financially from the publication of this manuscript in any way.

References

1. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1769-76.
2. Manzanares W, Aramendi I. [Stress hyperglycemia and its control with insulin in critically ill patients. Current evidence.] *Med Intensiva* 2010; 34: 273-81.
3. Kreutziger J, Schlaepfer J, Wenzel V et al. The role of admission blood glucose in outcome prediction of surviving patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009; 67: 704-8.
4. Paladino L, Subramanian RA, Nabors S et al. Triage hyperglycemia as a prognostic indicator of major trauma. *J Trauma* 2010; 69: 41-45.
5. Ichai C, Preiser JC; Société Française d'Anesthésie-Réanimation; Société de Réanimation de langue Française; Experts group. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R166.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
8. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009; 360: 1283-97.
9. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S 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: 1738-48.
10. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
11. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH et al. Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R120.
12. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-7.
13. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-13.
14. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ et al. ANZICS CORE Management Committee. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009; 13: R91.
15. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 91-117.

16. Kovalaske MA, Gandhi GY. Incretins in the ICU: is insulin on its way out? *Crit Care* 2009; 13: 161.
17. Saha JK, Xia J, Engle SK et al. A model of controlled acute hyperglycemia in rats: Effects of insulin and glucagon-like peptide-1 analog. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1159-64.
18. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
19. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ et al. The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 2009; 13: R67.
20. Müssig K, Oncü A, Lindauer P et al. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2008; 102: 646-7.
21. Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-9.
22. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M et al. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004; 32: 848-51.
23. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ et al. Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: relationship to glycemia. *Crit Care Med* 2010; 38: 1261-9.
24. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
25. Meier JJ, Nauck MA, Kranz D et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53: 654-62.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):138-145
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Asma, obesidad y dieta

P. Barranco[1], J. Delgado[2], L. T. Gallego[3], I. Bobolea[1], M.ª Pedrosa[1], A. García de Lorenzo[4] y S. Quirce[1,5]

[1]Servicio Alergología. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. [2]Servicio Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [3]Psicología Clínica. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. [4]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital La Paz. IdiPAZ. Madrid. [5]CIBER de Enfermedades Respiratorias CIBERES. Madrid. España.

Resumen

El asma y la obesidad son dos trastornos de gran impacto en la salud pública que han aumentado su prevalencia en los últimos años. Numerosos estudios han relacionado ambas entidades.

La mayoría de los estudios prospectivos demuestran que la obesidad es un factor de riesgo para el diagnóstico "de novo" de asma. Además, los resultados de diversos estudios sugieren que así como la ganancia de peso aumenta el riesgo de asma, la pérdida mejora su evolución. En general, los estudios prospectivos encuentran una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) basal y el posterior desarrollo de asma, lo que sugiere que es el exceso de peso el que podría favorecer el desarrollo de asma, aunque estos resultados no son tan concluyentes cuando se estudia la asociación entre hiperreactividad bronquial con el IMC.

Existen distintos factores que podrían explicar esta asociación. La obesidad es capaz de reducir la compliance pulmonar, los volúmenes pulmonares y el diámetro de de las vías respiratorias periféricas, así como alterar los volúmenes sanguíneos pulmonares y la relación ventilación-perfusión. Además, el aumento del funcionamiento normal del tejido adiposo en sujetos obesos conduce a un estado proinflamatorio sistémico, que produce un aumento de las concentraciones séricas de numerosas citoquinas, fracciones solubles de sus receptores y quimiocinas. Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y reciben el nombre genérico de adipocinas, entre las que se incluyen IL-6, IL-10, eotaxina, TNF-α, TGF- 1, PCR, leptina y adiponectina. Por último, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad.

La mayoría de los estudios apuntan a que la obesidad es capaz de aumentar la prevalencia y la incidencia de asma, aunque este efecto parece ser moderado. El tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:138-145)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5494

Palabras clave: *Asma. Índice de masa corporal. Obesidad. Sobrepeso.*

Correspondencia: Pilar Barranco.
Servicio de Alergología.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.
E-mail: pbarranco.hulp@salud.madrid.org

Recibido: 27-IV-2011.
1.ª Revisión: 20-IX-2011.
Aceptado: 20-IX-2011.

ASTHMA, OBESITY AND DIET

Abstract

Asthma and obesity have a considerable impact on public health and their prevalence has increased in recent years. Numerous studies have linked both disorders. Most prospective studies show that obesity is a risk factor for asthma and have found a positive correlation between baseline body mass index (BMI) and the subsequent development of asthma, although these results are not conclusive when studying the association between airway hyperresponsiveness with BMI. Furthermore, several studies suggest that whereas weight gain increases the risk of asthma, weight loss improves the course of the illness.

Different factors could explain this association. Obesity is capable of reducing pulmonary compliance, lung volumes and the diameter of peripheral respiratory airways as well as affecting the volume of blood in the lungs and the ventilation-perfusion relationship. Furthermore, the increase in the normal functioning of adipose tissue in obese subjects leads to a systemic proinflammatory state, which produces a rise in the serum concentrations of several cytokines, the soluble fractions of their receptors and chemokines. Many of these mediators are synthesized and secreted by cells from adipose tissue and receive the generic name of adipokines, including IL-6, IL-10, eotaxin, TNF-α, TGF- 1, PCR, leptin y adiponectin. Finally, specific regions of the human genome which are related to both asthma and obesity have been identified.

Most studies point out that obesity is capable of increasing the prevalence and incidence of asthma, although this effect appears to be modest. The treatment of obese asthmatics must include a weight control program.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:138-145)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5494

Key words: *Asthma. Body mass index. Obesity. Overweight.*

Introducción

El asma y la obesidad son dos trastornos crónicos muy prevalentes, de gran impacto en la salud pública. Se calcula que hasta el 65% de la población adulta de EE.UU. tiene obesidad o sobrepeso[1], mientras que en España alrededor del 15% de la población es obesa y un 39% presenta sobrepeso, con un aumento progresivo en los últimos años[2]. Aunque el asma bronquial afecta a una proporción de sujetos menor, su prevalencia también fue en aumento desde los años 60. Según los Centres for Disease Control and Prevention de EE.UU., la prevalencia de asma entre los niños norteamericanos aumentó del 3,6% en 1980 al 5,8% en 2003[3] y, en España, un 0,26% por año desde 1991 a 2001[4]. En los últimos años, la prevalencia del asma parece haberse estabilizado o disminuido en los países occidentales, aunque sigue en aumento en el resto del mundo[5].

Coincidiendo con el aumento de dichas patologías, numerosos trabajos han sugerido una relación entre asma y obesidad. Aunque la naturaleza exacta de esta asociación no se ha aclarado completamente, existen datos epidemiológicos que han llevado a distintos investigadores a sugerir que la obesidad precede al asma, aumenta tanto su prevalencia como su gravedad, y puede alterar la eficacia de los medicamentos habituales para su tratamiento.

Bases para la asociación entre obesidad y asma: estudios epidemiológicos

1. Conceptos

Obesidad: A pesar de sus limitaciones, el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (se basa en la medición del peso en kg y la altura en metros: kg/m^2) para definir la obesidad (sobrepeso: 25-29,9 kg/m^2 y obesidad: 30 ≥ kg/m^2), ha sido aprobado por la OMS y diferentes Institutos Nacionales de Salud.

Asma Bronquial: el asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con obstrucción reversible de la vía aérea y con hiperreactividad bronquial (HRB). Siguiendo la Guía GEMA de Practica Clínica[6], el diagnóstico de asma debe basarse en la presencia de síntomas episódicos sugestivos de obstrucción de la vía aérea (tos, disnea, sibilantes) seguido de la demostración de la obstrucción de la vía aérea que es, al menos, parcialmente reversible o, en su defecto, de la existencia de HRB frente a estímulos como la metacolina y/o elevación de marcadores de inflamación como la determinación de oxido nítrico en aire exhalado (FeNO). De ser estas pruebas negativas, habría que descartar otros diagnósticos.

Según estudios recientes[7,8] cuando el diagnóstico de asma bronquial se basa en criterios clínicos y funcionales respiratorios sólo la tercera parte de los pacientes con síntomas compatibles se diagnosticarían de asma bronquial.

2. Estudios epidemiológicos

En 1988, Negri et al.[9] realiza el primer trabajo transversal asociando asma y obesidad, pero es a finales de los 90 cuando empiezan a publicarse masivamente artículos epidemiológicos asociando ambas entidades, demostrando repetidamente una modesta asociación entre la obesidad o un IMC elevado y la prevalencia e incidencia de asma[10]. Estos estudios han incluido miles de adultos y niños (más de 300.000 en total), diferentes poblaciones de hombres y mujeres pero, respecto a la raza, la mayoría incluyen poblaciones caucásicas y occidentales[11-19].

El diagnóstico de obesidad y asma fue, en general, heterogéneo. En gran parte la obesidad se basó en una percepción de peso por parte del paciente y el del asma en la presencia de síntomas[2,10] por lo que estos resultados deben de ser interpretados con precaución.

Estudios de probabilidades de incidencia de asma con IMC elevado muestran unos variables, desde ningún efecto hasta un odds-ratio (OR) de 3 o más[12,17-18]. Según un meta-análisis reciente, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de un nuevo diagnóstico de asma al comparar diferentes categorías de IMC: en adultos con sobrepeso la OR fue de 1,51 (95% de intervalo de confianza, 1-27-1-80) y para adultos obesos fue de 1,92 (1,43-2,59)[20].

Los estudios realizados en la población pediátrica muestran una mayor heterogeneidad tanto en la fuerza de los resultados como en la dirección de la relación asma-obesidad[21-26]. En un meta-análisis llevado acabo en niños, el alto peso al nacer se asoció con un RR de 1,2 (95% CI 1.1 a 1,3) para el desarrollo de asma, mientras que un alto IMC durante la niñez se asoció con un RR de 1,5 (95% CI 1,2 a 1,8) con el desarrollo, en el futuro, de asma[27].

Cuando analizamos la relación entre obesidad (IMC) y asma estudiando la presencia de HRB; dicha relación ya no es tan clara. En un estudio transversal multicéntrico español[8], la obesidad y el sobrepeso, no se asociaron con una mayor prevalencia de asma bronquial, definido este como la presencia de síntomas e HRB. Resultados similares han encontrado otros autores. Schachter et al.[28] encontraron en un grupo de 1.971 adultos que el IMC se asociaba con la presencia de síntomas de asma (disnea y sibilancias) pero no con obstrucción al flujo aéreo o con HRB. Tantisira et al.[29] obtuvieron resultados similares en una población pediátrica.

Por el contrario, otros estudios, si que encuentran una asociación entre obesidad y el grado de HRB. En el *European Community Respiratory Health Survey*[30], la HRB aumentaba con incrementos del IMC en hombres pero no en mujeres. En un estudio de casos y controles noruego, un IMC inicial alto se asoció con el desarrollo de HRB a metacolina (OR 10; IC 95%, 2,6-37,9) cuando los sujetos en el quintil más alto de IMC se compararon con los que estaban en el quintil medio. Hubo también una relación lineal entre el incremento del IMC y el desarrollo de HRB[31].

Algunos estudios han encontrado que la obesidad se asocia a un mayor riesgo de asma sobre todo en las mujeres[32-35]. Beuther y Sutherland[20] no encontraron estas diferencias en su meta-análisis.

Varios estudios sugieren que la pérdida de peso mejora el asma y que la obesidad no solo es un factor de riesgo para padecer asma, sino que también influye en su gravedad[36-38]. En un estudio llevado a cabo por Taylor et al.[39], los asmáticos obesos padecían más síntomas continuos de asma, tenían más absentismo laboral y escolar, usaban más beta-agonistas de rescate y eran diagnosticados con más frecuencia de asma persistente grave. Si existe esta asociación, ¿qué ocurre cuando se pierde peso? Según una revisión sistemática llevada a cabo por Enli[40], los pacientes obesos al reducir peso tras cirugía bariátrica, tendrían menos síntomas continuos, acudirían menos a urgencias y usarían menos los beta-agonistas como rescate. La limitación del estudio fue que excluyó los artículos que evaluaban la función pulmonar.

Por último, tanto el asma como la obesidad pueden asociarse de forma independiente con otros comorbilidades como son la apnea del sueño o la enfermedad por reflujo gastroesofágico, dislipemias o diabetes tipo 2[41] que no fueron descartados en muchos de estos estudios. A pesar de ello, cuando los estudios obviaban todas o parte de estos condicionantes, también demostraban una asociación entre IMC elevado y asma[42-43].

Hipótesis que justifican la asociación

1. Obesidad y fisiología pulmonar

La obesidad es capaz de reducir la compliance pulmonar, los volúmenes pulmonares y el diámetro de las vías respiratorias periféricas, así como alterar los volúmenes sanguíneos pulmonares y la relación ventilación-perfusión.

La compliance pulmonar se reduce por varios motivos en los sujetos obesos, como la compresión e infiltración grasa de la caja torácica o el aumento en el volumen sanguíneo pulmonar. Todo ello produce un aumento subjetivo de la disnea[44].Además, la obesidad también puede producir limitación al flujo aéreo, con reducción tanto del FEV_1 como de la FVC. Sin embargo, esta reducción es típicamente simétrica, con una relación FEV_1/FVC conservada. Incluso algunos autores encuentran un patrón restrictivo en sujetos obesos, con una relación FEV_1/FVC aumentada[45] (lo contrario a lo observado en el asma bronquial). Esta alteración de la fisiología pulmonar produce en los pacientes obesos una respiración superficial, con una reducción de los volúmenes pulmonares, especialmente el volumen de reserva espiratorio. Esta reducción de volúmenes pulmonares se asocia a una reducción en el diámetro de las vías respiratorias periféricas que puede conducir a una alteración en la función del músculo liso bronquial, causando un cambio en el ciclo de entrecruzamiento actina-miosina que, potencialmente, puede aumentar tanto la obstrucción como la HRB[46]. Estudios recientes, no apoyan esta hipótesis[47-50]. Sutherland et al.[47] estudiaron 30 mujeres adultas obesas y no obesas con asma y les realizaron un estudio de HRB a metacolina. Observaron que las mujeres asmáticas obesas tenían, exclusivamente, una mayor hiperinsuflación dinámica cuando sufrían broncoespasmo, sin observar cambios en la HRB ni en los volúmenes pulmonares en relación con las mujeres asmáticas no obesas. Salome et al.[48] estudiaron la respuesta a la metacolina en 49 sujetos no asmáticos (23 obesos y 26 no obesos) entre 18 y 70 años. Encontraron que la obesidad reducía los volúmenes pulmonares pero no alteraba la sensibilidad a la metacolina y que los obesos tenían mayor percepción de disnea que los no obesos. Machado et al.[49] obtuvieron resultados similares. Por otra parte, la simulación de cambios en los volúmenes pulmonares aplicados tanto en obesos como en sujetos sanos delgados incrementó la HRB en ambos grupos[50].

2. Inflamación sistémica crónica

El aumento del funcionamiento normal del tejido adiposo en sujetos obesos conduce a un estado proinflamatorio sistémico y en estos se encuentran aumentadas las concentraciones séricas de numerosas citoquinas, las fracciones solubles de sus receptores y quimiocinas[41]. Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y reciben el nombre genérico de adipocinas, entre las que se incluyen IL-6, IL-10, eotaxina, TNF-α, TGF-β1, PCR, leptina y adiponectina.

Se ha demostrado que el TNF-α está presente en el adipocito y se relaciona directamente con la grasa corporal. Además, es conocido que TNF-α se encuentra elevado en el asma y se relaciona con la producción de citoquinas tipo Th_2 (IL-4, IL-6) en el epitelio bronquial, por lo que su aumento conduciría a una elevación de estas citoquinas[2,41].

Los niveles séricos de IL-6 están elevados en los sujetos obesos y sus niveles se han asociado con la gravedad del asma[51]. Se ha demostrado un descenso en la HRB en ratones obesos tratados con anti IL-6, fenómeno que no se producía en ratones no obesos[52].

También se ha observado un aumento sistémico de eotaxina en los individuos obesos. Una parte de esta quimiocina se sintetiza en los adipocitos, lo que sugiere un papel en el aumento del riesgo de asma en individuos obesos[53].

Muchos de los artículos de los últimos años sobre la relación entre asma y obesidad se han centrado en el papel de la leptina. Se trata de una hormona producida en su mayoría por los adipocitos aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta, y que se encuentra elevada en los sujetos obesos. Se cree que la leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se

libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal de retroalimentación negativa para el hipotálamo, que responde con la liberación de péptidos anorexígenos y supresión de la producción de los péptidos orexigénicos, aumento el gasto energético aumentando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal además de la modificación del punto de equilibrio hormonal para reducir la lipogénesis y aumentar la lipólisis en el tejido adiposo.

La leptina parece tener un papel fundamental en la inflamación en los sujetos obesos: posee una gran homología estructural con las citoquinas de cadena larga, como la IL-6 y es capaz de regular la proliferación y activación de las células T, promover angiogénesis y reclutar monocitos y macrófagos activados[54]. Además, la leptina es importante para el desarrollo normal de pulmón, siendo un mediador crítico en la diferenciación de lipofibroblastos a fibroblastos y en la síntesis de surfactante pulmonar[55]. En modelos animales, se ha demostrado que la administración exógena de leptina aumenta la inflamación pulmonar producida por la exposición al ozono[56], y aumenta los cambios séricos de IgE y en la HRB producidos por alergenos[57].

Cuando estudiamos los efectos de la leptina en humanos, su relación con el asma no es tan clara. Se ha sugerido que los niveles de leptina serían capaces de predecir el desarrollo de asma en niños[58]. En una población de 5.876 mujeres se observaron niveles superiores de leptina en mujeres asmáticas comparadas con las que no padecían la enfermedad, pero la relación IMC y asma no se modificó en relación con los niveles séricos de leptina[59], lo que sugiere que esta proteína podría considerarse un factor predictivo, pero independiente del asma.

También se ha sugerido que la leptina pudiera contribuir a un aumento de la prevalencia del asma observada en sujetos obesos, debido a un efecto directo sobre el músculo liso bronquial[41], pero estudios recientes no apoyan esta hipótesis[60].

Otra adipocina estudiada en la relación asma y obesidad es la adiponectina. Al contrario de lo que sucede con otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina disminuyen en sujetos obesos[61]. Se ha demostrado que esta hormona posee propiedades antiinflamatorias, incluso en la vía respiratoria[62] y que niveles disminuidos de adiponectina aumentan la inflamación alérgica de la vía aérea y la remodelación vascular pulmonar en adultos[63].

En conclusión, ambas entidades, obesidad y asma son enfermedades con un componente inflamatorio que, a nivel experimental, se ha objetivado como citoquinas y hormonas producidas en el tejido adiposo pueden influir en la vía aérea, pero queda por demostrar este mecanismo en estudios epidemiológicos.

3. Factores genéticos

Es conocido que el pleomorfimo genético permite a los genes desarrollar varios efectos, por lo que es biológicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad también podrían relacionarse con otra. Se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como, por ejemplo, los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q[64].

El cromosoma 5q contiene los genes ADRB2 y NR3C1. El gen ADRB2, que codifica para el receptor adrenérgico β_2, tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía área, pero también para el metabolismo basal. El gen NR3C1, que codifica para el receptor de glucocorticoides, participa en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad[64].

El cromosoma 6 contiene los genes del complejo principal de histocompatibilidad y del TNF-α, que, como señalamos anteriormente, influyen en la respuesta inmunitaria e inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad. El cromosoma 11q13 contiene los genes para las proteínas desacopladoras UCP2-UPC3 y para el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad. Las proteínas UCP2-UPC3 influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad es parte de la respuesta inflamatoria de las células Th_2, que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad. Por último, el cromosoma 12q contiene genes para citoquinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (p. Ej., IFN-γ, LTA4H, óxido nítrico sintetasa-1) como con la obesidad (p. ej., STAT6, factor de crecimiento insulinoide-1, CD36L1).

Además, el receptor adrenérgico β_2, localizado primariamente en el tejido adiposo, esta involucrado en la regulación de la lipólisis y termogénesis. Se ha observado que los pacientes con obesidad mórbida con una mutación genética en ese receptor, tienen mayor capacidad para ganar peso[65]. Los polimorfismos en el receptor adrenérgico β_2, localizado en el cromosoma 5q13-q32, se han asociado con diferentes fenotipos de asma y con diferentes niveles de gravedad y de respuesta a agonistas β_2 [66]. Cambios en este receptor de Gln27 por Glu también se han asociado a obesidad[67].

4. Factores hormonales

Como se ha reseñado, desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenció que el efecto de la obesidad sobre el asma se da más en mujeres que en varones[12]. Sabemos que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones[68,69].

En la cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez et al.[70] observaron que la prevalencia de asma fue mayor entre

las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad. Esto indicaría que la obesidad altera la producción (o sensibilidad periférica) de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, y que una producción incrementada de las hormonas femeninas (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes.

5. Influencia de la dieta y de la actividad física

La reducción de la actividad física y el incremento del estilo de vida sedentario pueden aumentar tanto el riesgo de padecer asma como obesidad; sin embargo, no hay todavía un consenso de cómo aquellos pueden aumentar el riesgo de padecer asma a través de cambios en la mecánica pulmonar, independientemente de sus efectos sobre la obesidad[71,72]. Un posible mecanismo sería el que una actividad física aumentada y un menor sedentarismo podrían disminuir la inflamación sistémica y reducir los niveles de las adipocinas circulantes que influyen tanto en la obesidad como en el asma[41].

Cada vez hay más datos que reconocen que la dieta y nutrición pueden tener un papel relevante en el desarrollo de asma y obesidad, pero todavía carecemos de estudios que analicen ambas patologías conjuntamente.

Existe bastante evidencia relacionando el asma con la dieta[73-76]. En general, son estudios observacionales que muestran que los antioxidantes y elementos como el magnesio, selenio y zinc tienen un efecto protector en la prevalencia de la enfermedad y de los síntomas, aunque estos efectos no son siempre consistentes entre unos estudios y otros. Además, en la población adulta no se ha llegado a confirmar esta asociación[77].

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre el papel de los nutrientes y alimentos en la prevención primaria del asma y la alergia en niños[78]. Incluyeron todos aquellos trabajos observacionales relevantes realizados en mujeres en periodo gestacional y en niños ≤16 años. Concluyen que, aunque la evidencia epidemiológica disponible es débil, no obstante apoya el que las vitaminas A, D (importante para la regulación del sistema inmunitario)[79] y E, zinc, frutas y verduras, y una dieta mediterránea favorecen la prevención de sibilancias en los niños, siendo la evidencia menos consistente con la vitamina C y el selenio.

En cuanto a los ensayos clínicos realizados con suplementos con estos nutrientes, los resultados son contradictorios[80-82]. Una razón para ello es que se han llevado a cabo en adultos o niños mayores en los que exposiciones previas y factores de confusión pueden interactuar con los nutrientes, por lo que, se ha propuesto, que el periodo crítico para evaluar el efecto de la dieta podría sería el período prenatal, cuando el sistema inmunitario y el pulmón se están desarrollando

Los nutrientes específicos que se han asociado con asma, también lo han sido con la obesidad[83,84]. Bastantes estudios han documentado que niños y adultos obesos tienen concentraciones bajas de antioxidantes, incluyendo vitamina E, vitamina C, carotenoides y selenio. Esto podría ser debido a una ingesta baja de estos nutrientes o a un aumento del estrés oxidativo, tanto a nivel sistémico como en tejido adiposo, que conduciría a un mayor catabolismo de estos nutrientes[85-87]. También se han encontrado niveles bajos de vitamina D[88,89] (se cree que es debido a un secuestro de ésta por parte del tejido adiposo) y de ácidos grasos insaturados en los obesos[90].

No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad en el hijo, pero es interesante señalar que la relación entre peso al nacimiento, independientemente de la edad gestacional, y el riesgo de asma sigue una curva de tipo U; es decir, tanto el peso bajo al nacer como el alto presentaron mayor riesgo de asma[91]. Asimismo se describe una curva de tipo U en la relación en los varones del bajo y alto IMC con una mayor HRB[31]. Esto indicaría que la "programación fetal" podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y del asma.

Implicaciones en el tratamiento

Los datos publicados en los últimos años indican que la obesidad puede afectar la respuesta de los pacientes asmáticos a su tratamiento habitual. Peters-Golden et al.[92] analizaron la respuesta en relación con su IMC de 3.000 pacientes asmáticos con uno de los siguientes tres tratamientos: placebo, corticosteroide inhalado (beclometasona) y un antagonista de los receptores de leucotrienos (montelukast). Mientras que en los pacientes que recibieron beclometasona no se observó variación de su eficacia en relación con el peso del paciente, en los pacientes que recibieron placebo el número de días que tuvieron el asma controlada (días con uso de menos de dos puffs de agonistas β2, sin despertares nocturnos, ni ataques de asma) fue mayor en pacientes con peso normal que en aquéllos con sobrepeso u obesidad, incluso cuando se ajustaron los grupos por la gravedad del asma. El FEV_1 también mejoró tras la administración de placebo en los sujetos delgados, pero no en los obesos. Puesto que la respuesta al placebo es, probablemente, el resultado de un aumento de los contactos con el personal sanitario, de una mejora en las técnicas de inhalación y una mayor evitación de los desencadenantes del asma, estos resultados pueden indicar que el asma en los pacientes obesos es menos sensible a esos tipos de intervención. Sin embargo, en los pacientes con elevado IMC que recibieron montelukast, el beneficio clínico fue mayor que en los pacientes delgados, lo que sugiere que los leucotrienos juegan un mayor papel como mediadores de los síntomas en los pacientes obesos.

Otro estudio doble ciego comparó la eficacia de placebo, montelukast y teofilinas en asmáticos y lo rela-

cionó con su peso[93] en los pacientes tratados con teofilinas, el riesgo relativo de exacerbación fue mayor en asmáticos obesos que en individuos delgados.

Todos estos resultados sugieren que uno de las variables a valorar en los individuos obesos sería su IMC, así como la necesidad de aplicar programas de educación nutricional en trastornos de la conducta alimentaria en asmáticos obesos[94,95].

Conclusiones

Los datos que disponemos hasta la fecha indican que la obesidad es capaz de aumentar la prevalencia y la incidencia de síntomas de asma (especialmente la disnea), aunque este efecto parece ser moderado y no suele ir acompañado de una mayor alteración de la HRB. Se necesitan más estudios para determinar como el exceso de peso aumentan los síntomas respiratorios, sobre todo en mujeres.

La compleja interrelación entre obesidad y asma es un ejemplo de interacción entre los genes y el ambiente en la génesis de ambas entidades, y es muy probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico. La obesidad, a través de mecanismos inflamatorios o cambios en el estilo de vida, puede desencadenar los síntomas asmáticos en personas susceptibles. La combinación dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar la obesidad) y/o alterar la fisiología de la vía aérea respiratoria, produciéndose múltiples interrelaciones entre ambas, que deben ser estudiadas en mayor profundidad con nuevos estudios epidemiológicos.

Es evidente que el tratamiento de los asmáticos obesos debe incluir un programa de control de peso, así como valorar que la obesidad puede alterar la respuesta a los tratamientos antiasmáticos habituales.

Referencias

1. Hedley AA, Orden CL, Jonson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults. 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
2. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 18: 420-5.
3. Health, United States, 2005. Hyattsville, MD: National Centre for Health Statistics, December 8, 2005: 63.
4. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J et al. Cambios en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Brononeumol* 2007; 43: 425-30.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. Worldwide trenes in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-66.
6. GEMA 2009. Spanish guideline on the management of asthma. Executive Committee GEMA 2009. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (Suppl. 1): 1-59.
7. Aaron SD, Vandemhenn KL, Boulet LP et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CAMJ* 2008; 179: 1121-31.
8. Barranco P, Delgado J, Sastre J et al. Obesity is not associated with asthma diagnosis in a population of Spanish adults. *J Asthma* 2009; 46: 867-71.
9. Negri E, Pagano R, Decarli A, et al. Body weight and the prevalence of chronic diseases. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 24-9.
10. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
11. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Torax* 1999; 54: 396-402.
12. Camargo CA, Wells ST, Zhang S et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582-8.
13. Beckett WS, Jacobs DR, YU X et al. Asthma is associated with weight gain in females but not en males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2045-50.
14. Chen Y, Dales R, Tang M et al. Obesity may increase the incidence of asthma in men: longitudinal observations from Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 191-7.
15. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256-63.
16. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respi Med* 2003; 97: 273-80.
17. Ford ES, Mannino DM, Redd SC et al. Body mass index and asthma incidence among adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 740-4.
18. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P et al. Body mass index in relation to adult asthma among 135.000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76.
19. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V et al. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1111-8.
20. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6.
21. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56: 835-8.
22. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J et al. Body bluid from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12: 166-70.
23. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, et al. Body mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 514-21.
24. Gilliand FD, Berhane K, Islam T et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-15.
25. Tansisira KG, Litonjua AA, Weiss ST et al. Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-41.
26. Mannino DM, Mott, J, Ferdinands JM, Camargo CA, et al. Boys masses have an increased risk of developing asthma: finding from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int Obes (Lond)* 2006; 30: 6-13.
27. Flaheman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-9.
28. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4-8.
29. Tansisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-41.
30. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002; 57: 1028-33.
31. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57: 581-5.

32. Chen Y, Dales R, Krewski D et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 255-62.
33. Von Behren J, Kreutzer R, Hernandez A. Self-reported asthma prevalence in adults in California. *J Asthma* 2002; 39: 429-40.
34. Kim S, Camargo, CA Jr. Sex-race differences in the relationship between obesity and asthma: the behavioural risk factor surveillance system, 2000. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 666-73.
35. Lang JE, Hosain J, Dixon AE, et al. Does Age Impact the Obese Asthma Phenotype?: Longitudinal Asthma Control, Airway Function and Perception among Mild Persistent Asthmatics. *Chest* 2011 Jul 28 [Epub ahead of print].
36. Spivak H, Hewitt MF, Onn A et al. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 US patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am J Surg* 2005; 189: 27-32.
37. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kkvarnström J et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
38. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, et al. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011 [Epub ahead of print].
39. Taylor B, Mannino D, Brown C et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63: 14-20.
40. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 671-6.
41. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-93.
42. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gíslason T et al. Obesity and noctrunal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24: 116-21.
43. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL et al. Associations of obesity, sleep-disordered breathing and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 659-64.
44. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
45. Bring MS, Lewis MI, Liu JT et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-7.
46. Fredberg JJ, Intuye DS, Mijailovich SM et al. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 959-67.
47. Sutherland TJT, Cowan JO, Taylor DR. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction. Differences between obese and nonobese women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 970-5.
48. Salome CM, Muñoz PA, Berend N, Thorpe CW, Schachter LM, King GG. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 502-9.
49. Machado D, Tavares B, Loureiro G et al. Body mass index and airway hyper-responsiveness in individuals without respiratory disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 130-7.
50. Wang LY, Cerny FJ, Kufel TJ et al. Simulated obesity-related changes in lung volume increases airway responsiveness in lean, nonasthmatic subjects. *Chest* 2006; 130: 834-40.
51. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI et al. Effect of obesity and clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43: 553-8.
52. Lang JE, Williams E, Flynt L et al. IL-6 contributes to airway responses to acute ozone exposure in lean and obese mice [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A821.
53. Lilly CM, Woodruff PG, Camargo CA Jr et al. Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 786-90.
54. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C et al. Biological action of leptin as an angiogenetic factor. *Science* 1999; 281: 1683-86.
55. Torday JS, Sun H, Wang L. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L405-L410.
56. Shore SA, Rivera-Sánchez YM, Schwartzman IN et al. Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol* 2003; 95: 938-45.
57. Shore SA, Schwartzman IN, Mellena MS et al. Effect of leptin on allergic airways responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103-9.
58. Guler N, Kirerleri E, Ones U et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-9.
59. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006; 61: 300-5.
60. Nair PN, Radford K, Fanat A et al. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 475-81.
61. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
62. Shore SA, Terry RD, Flynt L et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 389-95.
63. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P et al. Adiponectin-deficiency increases allergy airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 397-406.
64. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl. 2): 64-73.
65. Clement K, Vaisse C, Manning BG et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
66. Hall IP, Wheatley A, Wilding P et al. Association of Glu 27 beta 2-adrenoreceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213-4.
67. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X et al. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitas. *Diabetologia* 1999; 42: 98-101.
68. Cooper C, Kuh D, Egger P et al. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 814-7.
69. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998; 133: 745-9.
70. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-9.
71. Haley NM, Morice AH. Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and physical activity. *Thorax* 2008; 63: 89-90.
72. Lucas SR, Platts-Mills TA. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 233-8.
73. McKeever TM, Britton J. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 725-9.
74. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 615-27.
75. Devereux G, Seaton A. Diet as risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immnunol* 2005; 115: 1109-17.
76. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 869-74.
77. Gao J, Gao X, Li W et al. Observational studies on the effect of dietary antioxidants on asthma: A meta-analysis. *Respirology* 2008; 13: 528-36.
78. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724-33.
79. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1717S-20S.
80. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL et al. Oral magnesium and Vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1355-9.

81. Pearson PJ, Lewis Sa, Britton J et al. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004; 59: 652-6.
82. Feary J, Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* 2007; 62: 466-8.
83. Galan P, Viteri FE, Bertrais S et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1181-90.
84. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC et al. Association between body mass index and the prevalence of low micronutrient level among US adults. *MEDGenMed* 2006; 8: 59.
85. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1075-84.
86. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1050S-5S.
87. Miwa K, Okinaga S, Fujita M. Low serum alpha-tocopherol concentrations in subjects with various coronary risk factors. *Circ J* 2004; 68: 542-6.
88. Kimlin M, Harrison S, Nowak M et al. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photobiol B* 2007; 89: 139-47.
89. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-9.
90. Wortsman J, Matusuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
91. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1266-70.
92. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503.
93. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI et al. Effect of obesity and clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43: 553-8.
94. Loria-Koren V, Gómez-Candela C, Lourenço-Nogueira T et al. Evaluación de la utilida de un Programa de Educación nutricional en Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Nutr Hosp* 2009; 24: 558-67.
95. Jáuregui-Lobera I, Romero-Candau J, Bolaños-Ríos P et al. Conducta alimentaria e imagen corporal en una muestra de adolescentes de Sevilla. *Nutr Hosp* 2009; 24: 568-73.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):146-153
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Anthropometric methods for obesity screening in schoolchildren; the Ouro Preto Study

A. P. C. Cándido[1], J. P. S. Alosta[2], C. T. Oliveira[2], R. N. Freitas[3], S. N. Freitas[3] and G. L. L. Machado-Coelho[2]

[1]Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora. MG. Brazil. [2]Laboratório de Epidemiologia. Departamento de Ciências Médicas. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto. MG. Brazil. [3]Departamento de Nutrição Clínica e Social. Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto. MG. Brazil.

Abstract

Background and aims: **Childhood obesity is increasing dramatically in last decades. To evaluate the usefulness of body mass index (BMI), skinfold thickness (ST), waist circumference (WC), and foot-to-foot bioelectrical impedance (BIA-FF) for screening for obesity in mixed-race population, using the tetrapolar bioelectrical impedance (BIA-T) technique as reference method.**

Methods and results: **A cross-sectional-based population study was performed in the city of Ouro Preto, Brazil, in 2006. Schoolchildren aged 6-15 years (n = 788) was randomly selected according to age and sex stratified by the proportion of students in each schools of the city. Nonparametric receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to define the sensitivity and specificity for each method studied using the tetrapolar method as reference. The BMI and the BIA-FF were the most suitable for adiposity screening in pre-pubertal and pubertal stages because they present a better balance between sensitivity and specificity, and smaller misclassification. For post-pubertal boys, the BF-ST-D was the best body fat assessment method.**

Conclusion: **The results suggest that BIA-FF and BMI are choice methods for obesity screening in mixed population and that the method choice for body fat screening must be done according to sexual maturity of boys and girls. The present study demonstrates the need to perform studies in wider mixed-race population to determine anthropometric parameters and to examine the predictive ability of methods and cut-offs here elucidated in the development of obesity.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:146-153)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5421

Key words: *Obesity. Bioelectrical impedance. Sensibility. Specificity. Schoolchildren.*

Correspondence: Ana Paula Carlos Cândido.
Departamento de Nutrição. Instituto de Ciências Biológicas.
Universidade Federal de Juiz de Fora.
Rua José Lourenço Kelmer, s/n.
Campus Universitario, Bairro São Pedro.
CEP: 36036-330 Juiz de Fora, MG, Brazil.
E-mail: anapaula.candido@ufjf.edu.br

Recibido: 20-V-2011.
1.ª Revisión: 11-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

MÉTODOS DE ANTROPOMETRÍA PARA LA DETECCIÓN DE OBESIDAD EN ESCOLARES; EL ESTUDIO DE OURO PRETO

Resumen

Antecedentes y objetivos: **La obesidad infantil está aumentando alarmantemente en las últimas décadas. Para evaluar la utilidad del índice de masa corporal (IMC), el grosor del pliegue cutáneo (GPC), la circunferencia de la cintura (CC), y la impedancia bioeléctrica pie-a-pie (BIA-PP) para el cribado de la obesidad en poblaciones con diversidad de razas utilizando una técnica de impedancia bioeléctrica tetrapolar (BIA-T) como el método de referencia.**

Métodos y resultados: **se realizó un estudio transversal poblacional en la ciudad de Ouro Preto, Brasil, en el 2006. Se distribuyó al azar a escolares de 6-15 años (n = 788), que se seleccionaron en función de la edad y el sexo, estratificados por la proporción de estudiantes en cada colegio de la ciudad. Se utilizó un análisis no paramétrico de curvas ROC para definir la sensibilidad y la especificidad para cada método estudiado empleando el método tetrapolar como referencia. El IMC y la BIA-PP fueron los más idóneos para el cribado de la obesidad en las etapas prepuberales y puberales puesto que presentan un equilibrio mejor entre la sensibilidad y la especificidad y un menor fallo de clasificación. Para los niños prepúberes, el BF-GPC-D fue el mejor método de evaluación de la grasa corporal.**

Conclusión: **Los resultados sugieren que la BIA-PP y el IMC son los métodos de elección para el cribado de la obesidad en poblaciones mixtas y que el método de elección para el cribado de la grasa corporal debe realizarse de acuerdo con la madurez sexual de los chicos y chicas. Este estudio demuestra la necesidad de realizar estudios en poblaciones mixtas más amplias para determinar los parámetros antropológicos y examinar la capacidad predictiva de los métodos y los puntos de corte obtenidos aquí en el desarrollo de la obesidad.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:146-153)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5421

Palabras clave: *Obesidad. Impedancia bioeléctrica. Sensibilidad. Especificidad. Escolares.*

Introduction

Adult obesity is viewed as a public health issue in several countries, changing the epidemiologic profile of morbidity and mortality,[1] as it favours the occurrence of chronic and non-transmissible diseases.[2] In the last decades, it also has been afflicting children and teenagers in several countries,[2] including Brazil.[3] Obese children and teenagers are likely to remain obese in their adult life,[4] and the consequences of obesity, such as high blood pressure, dyslipidemia, and insulin resistance, may occur even in childhood.[1,5] The early detection and intervention may reduce obesity in childhood and in later stages of life, consequently reducing associated diseases.[6] However, the great obesity dilemma at that stage is the adoption of diagnosis criteria to define excess body fat, because the growth and development of several tissues and body compartments (such as bone tissue, muscle tissue, adipose tissue, and total body water) and sexual maturity[7] make it difficult to set anthropometric standards.[8] In addition to those limiting factors, other elements complicate the setting of such standards, such as the fact that the parameters are restricted to certain age groups and race/ethnicity and are usually determined through punctual studies and therefore recommended for the population for which they were determined.[9] Thus, there is not an international recommendation regarding the cut-off for body fat that defines the nutritional risk in the age group of 6-15 years, especially in mixed-race population. At the same time, because of the high association between obesity and non-transmissible diseases, methods studies and easy-to-run, accessible equipments, which can offer reliable results and define diagnostic criteria and the screening of individuals in risk, become more and more necessary. Thus, the goal of this study was to determine the sensitivity and specificity of the body mass index, body fat estimated by skinfold thickness, body fat estimated by bipolar foot-to-foot bioelectrical impedance technique, and waist circumference for the definition of body fat excess, in relation to the reference method tetrapolar bioelectrical impedance technique, to validate those tools for the body composition assessment of a Brazilian paediatric mixed-race population.

Methods

Study area and population

The city of Ouro Preto, located in the metallurgic region of Minas Gerais in the Southern Brazil, has 5,963 children (6-9 years old) and 4,897 adolescents (10-14 years old) attending all schools in the urban area[10].

Subjects and study design

A cross-sectional survey was conducted among schoolchildren chosen by simple random selection according to age, gender, and stratified by proportion of students in classes at all 15 state and two public schools. The sample size (n = 850) was calculated using the following premises: overweight prevalence (8%);[11] precision of 2%; 20% of losses; 90% of power and 5% of significant level. Children with special needs were not included in this study.

Reference method

The reference method used for definition of obesity was tetrapolar bioelectrical impedance technique (BIA-T). Resistance and reactance values were provided by Quantum II BIA-T (RJL Systems Inc., Michigan, USA), and fat mass was derived using the software for children available on the BIA machine. All subjects refrained from eating, drinking, and exercising for 6 h before testing. Subjects were tested in the supine position with arms and legs abducted from the body. Shoes and socks were removed and contact areas were scrubbed with alcohol immediately before electrode placement. Source electrodes were placed proximal to the metacarpo-phalangeal joint on the dorsal surface of the right hand and distal to the transverse arch on the superior surface of the right foot. Sensor electrodes were placed at the midpoint between the distal prominence of the radius and ulna of the right wrist, and between the medial and lateral malleoli of the right ankle. Resistance and reactance were recorded to the nearest ohm. Obesity was defined by body fat percentage based on the 85th percentiles distribution. These percentiles were used, because at present, don't have body fat cut-off for Brazilian children and adolescents.

Anthropometric and body composition measurements

All data were collected simultaneously by a team of trained research assistants from March to December 2006. Anthropometric variables analyzed were weight, height, waist circumference (WC), skinfold thickness (ST), and body fat mass (BF). Weight and height were recorded using a TANITA BF542® (Tanita Corporation of America, Arlington Heights, IL, USA) scale and WCS stadiometer (Cardiomed, Curitiba, Brazil). Body mass index (BMI, kg/m^2) and BMI z-score (SDS)[12] were derived. Waist circumference (WC) was measured midway between the lowest rib and the iliac crest with an inelastic tape to the nearest 1 mm. The measurement was made at the end of a normal expiration while the subject stood upright, with feet together and arms hanging freely at the sides. To assess subcutaneous fat, the skinfold thickness of the following sites was measured: suprailiac, subscapular, triceps, and biceps using Cescorf callipers (Cescorf Inc., Porto Alegre, Brazil). All measurements were made on the right side of the subject and obtained in triplicate by a team

of specially trained technicians. The average of three measures was calculated for each site, and equations were used to predict percent fat in accordance to Deurenberg et al, 1990[13] (BF-ST-D) and Slaugther et al, 1988[14] (BF-ST-S). The BF was estimated with bipolar foot-to-foot bioelectrical impedance (BIA-FF) technique using the Tanita® scale, with subjects stand erect on the platform without socks and metallic objects.

Sexual maturity and skin colour

Sexual maturity was available using a self-report questionnaire based on Tanner's criteria: pre-pubertal (1Tanner stage), pubertal (2-3 Tanner stage) and post-pubertal (4-5 Tanner stage).[15] Skin colour was available by using a self-report questionnaire.

Ethical aspects

This project was approved by the Institutional Review Board of the Federal University of Ouro Preto (Protocol Number 2004/46). Participation in the study was entirely voluntary: child consent and signed informed consent of the parents or legal guardians of each participant were obtained prior of the study.

Statistical analyses

The analyses were stratified by sex and sexual maturity, using BIA-T as the reference method. It were calculated the sensitivity (probability of detecting truly obese individuals) and specificity (probability of detecting truly not obese individuals) for each point of the different anthropometrics variables, and these index were plotting on the receiver operating characteristic (ROC) and compared by McNemar chi-square test. Youden index was used to measure the accuracy of diagnostic test. Differences between values were considered statistically significant for ρ values ≤ 0.05. Statistical analyses were carried out in SPSS software (version 13.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Results

The demographic characteristics of the schoolchildren showed that total sample (n = 788) was composed of 52.3% girls and 47.7% boys, aged 6-15 years, being 162 (46.3%) pre-pubertal, 123 (51.5%) pubertal e 127 (62.9%) post-pubertal girls; 187 (53.7%) pre-pubertal, 116 (48.5 pubertal e 73 (37.1%) post-pubertal boys. In relation to skin colour, 615 students (82.0%) were auto-defined as mixed race, 110 (14.7%) as white, and 25 (3.3%) as black.

In table I are presented the anthropometric characteristics of the schoolchildren. All variables show the symmetrical distribution. In both girls and boys, weight, height, BMI, WC, and body fat generally increased significantly with age and sexual maturity, except BF-ST-S in boys.

In girls, body fat assessed by the BIA-T showed strong to weak correlation (r = 0.89 to r = 0.42; p = 0.01) with anthropometric variables, and with boys, moderate to weak correlation (r = 0.76 to r = 0.31; p = 0.01). We observed good correlation between BIA-T and BIA-FF (r ≈ 0.88; p = 0.01), and BMI (r ≈ 0.87; p = 0.01) and WC (r ≈ 0.84; p = 0.01), in pre-puberal e puberal girls; and only BIA-FF (r = 0.81; p = 0.01) in post-puberal girls. In boys, moderate correlation was observed between BIA-T and BIA-FF (r ≈ 0.74; p = 0.01), and BMI (r ≈ 0.74; p = 0.01) and WC (r ≈ 0.71; p = 0.01), in pre-puberal e post-puberal period; and only BIA-FF (r = 0.75; p = 0.01) in puberal boys. Heigth presented weak correlation in both genders in prepuberal and puberal period and no correlation in post-pubertal period (data not shown).

In table II are described the sensitivity values, specificity, false positive, false negative, and Youden index for the anthropometric variables regarding the BIA-T

Table I
Anthropometrics characteristics of the schoolchildren of Ouro Preto, MG, Brazil

Variables	*Girls (mean ± SD)*				*Boys (mean ± SD)*			
	Prepubertal	*Pubertal*	*Postpubertal*	*p**	*Prepubertal*	*Pubertal*	*Postpubertal*	*p**
Weight (kg)	27.8 ± 6.6	39.6 ± 12.3	51.3 ± 10.8	< 0.001	29.8 ± 8.3	39.5 ± 10.2	52.4 ± 11.8	< 0.001
Height (cm)	129.8 ± 10.0	143.3± 11.7	157.5 ± 5.9	< 0.001	132.0 ± 10.3	147.2 ± 9.8	161.0 ± 9.5	< 0.001
BMI (kg/m^2)[a]	16.3 ± 2.2	18.9 ± 4.0	20.6 ± 3.7	< 0.001	16.8 ± 2.8	18.0 ± 2.8	20.0 ± 3.2	< 0.001
WC (cm)[b]	57.3 ± 6.5	64.7 ± 10.0	69.3 ± 9.3	< 0.001	59.1 ± 7.6	63.5 ± 8.2	70.1 ± 8.9	< 0.001
BIA-FF (%)[c]	23.5 ± 5.9	28.7 ± 8.1	31.5 ± 8.2	< 0.001	16.9 ± 7.7	18.6 ± 6.6	19.1 ± 7.3	0.04
BF-ST-S (%)[d]	16.3 ± 5.0	21.0 ± 8.9	23.1 ± 7.1	< 0.001	13.0 ± 7.9	13.8 ± 8.5	14.3 ± 9.0	0.45
BF-ST-D (%)[e]	18.1 ± 4.6	19.4 ± 5.0	21.5 ± 6.5	< 0.001	14.7 ± 4.6	15.3 ± 3.7	13.7 ± 3.9	0.03
BIA-T (%)[f]	15.0 ± 8.7	22.8 ± 9.7	27.2 ± 8.9	< 0.001	16.3 ± 8.5	18.5 ± 6.9	19.1 ±7.0	0.009

[a]Body mass index; [b]waist circumference; [c]foot-to-foot bioelectrical impedance technique; [d]body fat by skinfold thickness in accordance Slaughter et al.[19]; [e]body fat by skinfold thickness in accordance Deurenberg et al.[18]; [f]body fat by tetrapolar bioelectrical impedance technique in accordance BIA machine. *t test.

Table II

Sensitivity, specificity, false positive, false negative and Youden index for each one of the anthropometric methods, and their respective cut-offs, using the BIA-T[a] as reference for obesity diagnosis[b], among schoolgirls in Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil, 2006

Stage	Methods	Cutoff	N	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	p value[c]	FP[d] n (%)	FNe n (%)	J[f] (%)
Prepubertal	BMI (SDS)[g]	> 1.99	159	87.5 (47.4-97.9)	99.3 (96.3-99.9)	1.0	2 (1.3)	1 (12.5)	86.8
	WC (cm)[h]	> 61.0	157	100 (62.9-100)	80.3 (72.9-86.4)	< 0.001	33 (22.1)	0 (0)	80.3
	BIA-FF (%)[i]	> 28.5	159	100 (62.9-100)	83.2 (76.2-88.8)	< 0.001	26 (17.2)	0 (0)	83.2
	BF-ST-S (%)[j]	> 22.0	159	87.5 (47.4-97.9)	87.9 (81.6-92.7)	< 0.001	19 (12.6)	1 (12.5)	75.4
	BF-ST-D (%)[k]	> 26.6	158	80.0 (28.8-96.7)	97.5 (93.0-99.5)	0.18	7 (4.7)	2 (25)	77.5
Pubertal	BMI (SDS)[g]	> 0.88	121	88.9 (70.8-97.5)	88.5 (80.4-94.1)	0.02	13 (13.8)	3 (11.1)	77.4
	WC (cm)[h]	> 67.0	121	92.6 (75.7-98.9)	97.9 (92.7-99.7)	0.07	7 (7.4)	1 (3.7)	90.5
	BIA-FF (%)[i]	> 32.0	121	96.3 (81.0-99.4)	93.7 (86.9-97.7)	0.07	7 (7.4)	1 (3.7)	90.0
	BF-ST-S (%)[j]	> 25.0	121	92.6 (75.7-98.9)	92.7 (85.5-97.0)	0.34	7 (7.4)	3 (11.1)	85.3
	BF-ST-D (%)[k]	> 22.3	121	92.0 (73.9-98.8)	92.9 (85.3-97.3)	0.18	7 (7.4)	2 (7.4)	84.9
Pospubertal	BMI (SDS)[g]	> 0.44	123	78.0 (64.0-88.5)	84.9 (74.6-92.2)	1.0	12 (16.4)	11 (22.0)	62.9
	WC (cm)[h]	> 69.5	123	79.6 (65.7-89.7)	87.5 (77.6-94.1)	0.82	7 (9.6)	6 (12.0)	67.1
	BIA-FF (%)[i]	> 32.0	121	88.0 (75.7-95.4)	93.2 (84.7-97.7)	1.0	11 (15.3)	9 (18.4)	81.2
	BF-ST-S (%)[j]	> 21.1	123	90.0 (78.2-96.6)	64.4 (52.3-75.2)	< 0.001	28 (38.4)	5 (10.0)	54.4
	BF-ST-D (%)[k]	> 19.4	123	93.9 (83.1-98.6)	62.9 (49.7-74.8)	< 0.001	33 (45.2)	3 (6.0)	56.8

[a]Tetrapolar bioelectrical impedance technique; [b]Williams et al. (1991); [c]McNemar Test; [d]False positive; [e]False negative; [f]Youden index [(S+E)-1]; [g]Body Mass Index in standard deviation score; [h]waist circumference; [i]foot-to-foot bioelectrical impedance technique; [j]body fat by skinfold thickness in accordance Slaughter et al. (1988); [k]body fat by skinfold thickness in accordance Deurenberg et al. (1990).

in girls according to sexual maturity. Considering the balance between sensitivity and specificity of the different methods, we observed that only cutoffs of WC increased according to sexual maturity. In pre-pubertal stage, the methods presenting highest sensitivity (100%) were WC and BIA-FF, and highest specificity (99.3%) was BMI. BMI presenting smaller misclassification with a higher Youden index (86.8) and no difference between reference method (p = 1.0) being more suitable to detect excess body fat compared with the other methods. In pubertal stage, the methods presenting highest sensitivity (96.3%) was BIA-FF, being WC the most specific (97.9%). BIA-FF showed best balance between sensitivity and specificity, smaller misclassification (Youden index = 90.0), and no difference between reference method (p = 0.07). In post-pubertal stage, the methods with highest sensitivity (93.9%) in detecting obesity were BF-ST-D, and with most specificity (93.2%) was BIA-FF. Similar to pubertal stage, BIA-FF showed more suitable to detect excess body fat in post-pubertal stage (best balance sensitivity/specificity, Youden index = 81.2, and p = 1.0). In figure 1 are presented sensitivity and specificity of the different methods for obesity diagnosis among schoolchildren.

In table III are described the values of sensitivity, specificity, false positive, false negative, and Youden index for the anthropometric variables among boys according to sexual maturity. Only cutoffs of WC and BIA-FF increased according to sexual maturity. In pre-pubertal stage, the method with highest sensitivity (100%) were BIA-FF, BF-ST-S, and BF-ST-D; and with highest specificity (98.1%) was WC. However, BIA-FF showed that difference between reference method revealed a better balance between sensitivity and specificity and smaller misclassification (Youden index = 96.2) when compared with the other methods. In pubertal stage, the methods presenting the highest sensitivity (100%) were BMI, BF-ST-S, and BF-ST-D. The methods with highest specificity (96.9%) were BIA-FF and WC. Similar to pubertal stage, BIA-FF was the method that presented best balance between sensitivity and specificity, being more suitable to detect excess body fat compared with the other methods (Youden index = 84.4 and p = 1.0). In post-pubertal stage, all methods presented high sensitivity (100%) except BMI, being this most specific (91.4%). The body fat percentage obtained through skinfold thickness using the Deurenberg predictive equation showed difference between reference method, however, was the method with best balance between sensitivity and specificity and smaller misclassification (Youden index = 91.4). In figure 1 are presented receiver operating characteristic curves for obesity diagnosis among schoolchildren.

Discussion

In this study, tetrapolar bioelectrical impedance analysis (BIA-T) was considered to be reference method to assess body fat percentage because it has shown a high correlation coefficient ($r \geq 94$) in comparison to gold standard method of body composition assessment dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).[16] Although BIA-T is a less accurate method compared with DXA, it can be used in epidemiology population

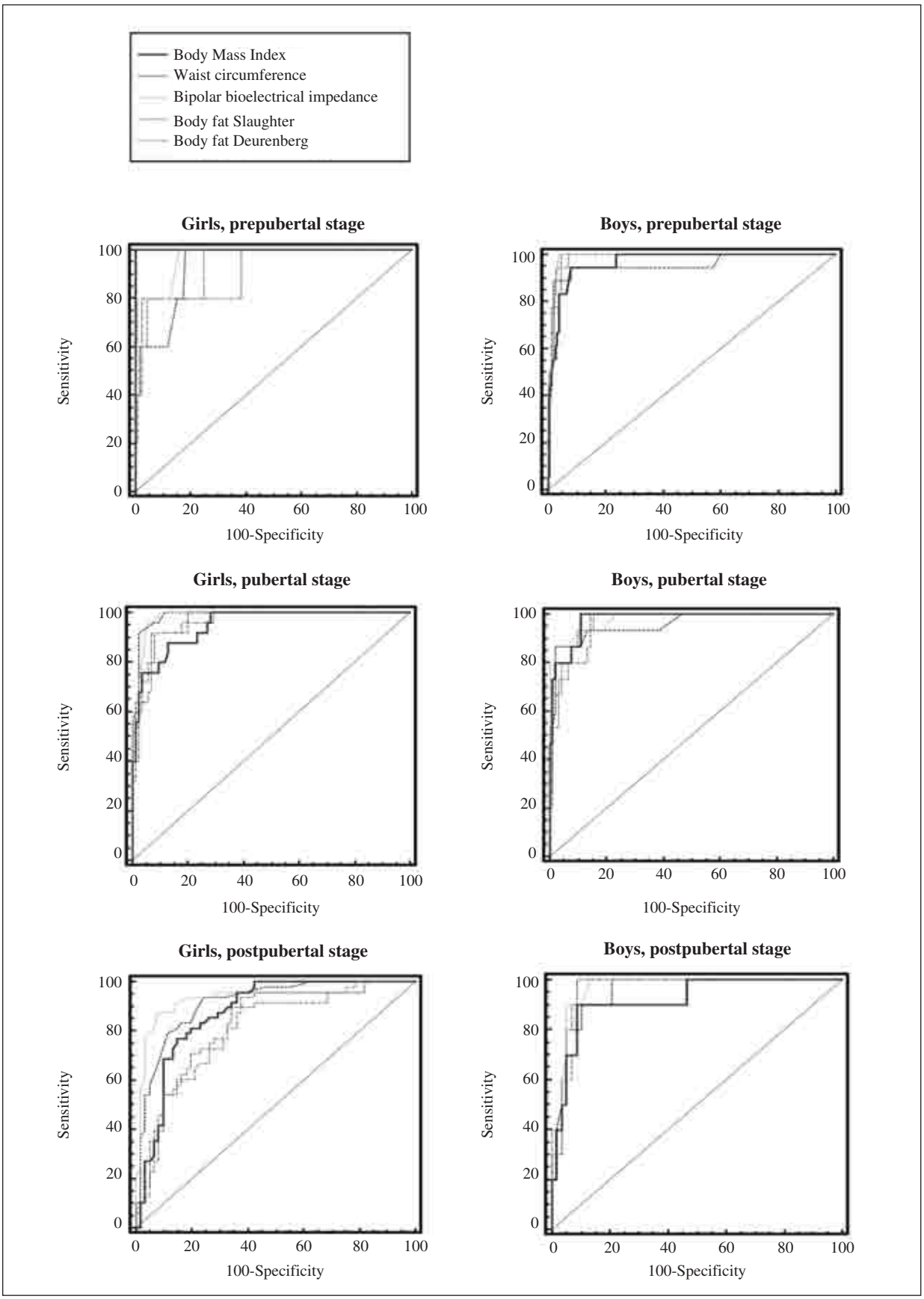


Fig. 1.—Receiver operating characteristic curves for obesity diagnosis among schoolchildren in Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil, 2006.

Table III

Sensitivity, specificity, false positive, false negative and Youden index for each one of the anthropometric methods, and their respective cut-offs, using the BIA-T[a] as reference for obesity diagnosis[b], among schoolboys in Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil, 2006

Stage	Methods	Cutoff	N	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	p value[c]	FP[d] n (%)	FNe n (%)	J[f] (%)
Prepubertal	BMI (SDS)[g]	> 1.01	183	95.0 (75.1-99.2)	92.0 (86.7-95.7)	0.001	14 (8.6)	1 (5.0)	87.0
	WC (cm)[h]	> 65.0	181	90.0 (68.3-98.5)	98.1 (94.6-99.6)	0.29	6 (3.7)	2 (10.0)	88.1
	BIA-FF (%)[i]	> 22.5	181	100 (83.0-100)	96.2 (92.0-98.6)	0.03	6 (3.7)	0 (0)	96.2
	BF-ST-S (%)[j]	> 15.8	183	100 (83.0-100)	90.7 (85.2-94.7)	< 0.001	16 (9.8)	0 (0)	90.7
	BF-ST-D (%)[k]	> 19.0	183	100 (81.3-100)	95.4 (90.8-98.1)	0.004	9 (5.5)	0 (0)	95.4
Pubertal	BMI (SDS)[g]	> 0.62	112	100 (79.2-100)	86.6 (78.2-92.7)	< 0.001	14 (14.6)	0 (0)	86.6
	WC (cm)[h]	> 69.5	112	87.5 (61.6-98.1)	96.9 (91.2-99.3)	0.69	4 (4.2)	2 (12.5)	84.4
	BIA-FF (%)[i]	> 23.0	112	87.5 (61.6-98.1)	96.9 (91.2-99.3)	1.0	3 (3.1)	2 (12.5)	84.4
	BF-ST-S (%)[j]	> 15.0	112	100 (79.2 -100)	82.5 (73.4-89.4)	< 0.001	17 (17.7)	0 (0)	82.5
	BF-ST-D (%)[k]	> 16.7	112	100 (78.0 -100)	84.4 (75.3-91.2)	< 0.001	18 (18.8)	0 (0)	84.4
Pospubertal	BMI (SDS)[g]	> 1.14	74	90.0 (55.5-98.3)	92.2 (82.7-97.4)	0.12	6 (9.4)	0 (10.0)	82.2
	WC (cm)[h]	> 71.5	74	100 (69.0-100)	81.2 (69.5-89.9)	< 0.001	15 (23.4)	0 (0)	81.2
	BIA-FF (%)[i]	> 23.0	74	100 (69.0-100)	87.5 (76.8-94.4)	0.002	10 (15.6)	0 (0)	87.5
	BF-ST-S (%)[j]	> 17.6	74	100 (69.0-100)	89.1 (78.7-95.5)	0.004	9 (14.1)	0 (0)	89.1
	BF-ST-D (%)[k]	> 16.9	74	100 (69.0-100)	91.4 (81.0-97.1)	0.02	7 (10.9)	0 (0)	91.4

[a]Tetrapolar bioelectrical impedance technique; [b]Williams et al. (1991); [c]McNemar Test; [d]False positive; [e]False negative; [f]Youden index [(S+E)-1]; [g]Body Mass Index in standard deviation score; [h]waist circumference; [i]foot-to-foot bioelectrical impedance technique; [j]body fat by skinfold thickness in accordance Slaughter et al. (1988); [k]body fat by skinfold thickness in accordance Deurenberg et al. (1990).

studies because it is a portable device and easy to run and do not offer risks of radiation exposure, allowing a larger sample of children and teenagers. In this study, a good correlation between BIA-T and BMI, WC, and BIA-FF methods was observed, especially in girls. BMI and BIA-FF were the most suitable methods for obesity screening in this population because they present a higher positive likelihood ratio and a better balance between sensitivity and specificity.

Generally, the cutoffs for each method increased according to gender and sexual maturity, showing the interference of hormonal changes in body composition during puberty.[7,17,18] According to Díaz et al., 1996,[19] BMI increases significantly from 0.5 to 1.3 kg/m^2 in each sexual maturity stage in girls. Similarly, BMI increased steadily with age in boys, as soon as WC in both genders.[20] Thus, analyzing the body changes based only on chronological age may lead to oblique results because children of the same age do not necessarily present the same body standards.

BMI is an easy and reproducible body fat index, being validated in childhood by body composition methods.[21] In pre-pubertal stage, the use of BMI may be useful to identify obese girls because the methods sensitivity is high. Dencker et al., 2007[21] suggest, in a cross-sectional study of subjects aged 8-11 years, that BMI serves as a good surrogate marker for obesity in pre-pubertal children; however, significantly lower correlation existed for body fat distribution. During pre-puberty, the linear growth is less intense,[7,17,18] so the evaluation of this index do not present the bias resulting from the influence of height, which acts on BMI as covariable changeable with age.[22] However, a limitation in BMI use must be underscored because it is not an adiposity quantitative measure but a body mass measure. That means that, in this stage, because of the accelerated height growth, an increase in BMI may be due to the increase not only of fatty tissue but also of lean body mass, especially among boys.[17,23] Another limitation of BMI involves the cutoffs that define obesity, as those are statistical derivations based on national representative samples.[8,22] Consequently, there is no consensus among the anthropometric criteria.[24] Thus, BMI should be used more as an obesity screening method in population studies than to identify body composition.[24]

BIA-FF presented a good correlation with BIA-T, being the best method to evaluate teenage girls in pubertal and post-pubertal stage. In that period, girls accumulate fatty tissue more rapidly and in a higher proportion than boys, reaching an annual average gain of 1.14 kg of fatty tissue, whereas boys keep a relatively constant average.[17] Unlike in boys, the growth speed is more stable in girls, and the height increase is progressively smaller.[7,17,18] Changes in body fat distribution also occur in that stage, resulting in typical android and gynecoid standard observed among girls.[17] BIA-FF also showed to be a suitable method to assess boys in pre-pubertal stage. The use of BIA-FF in that phase was evaluated by Goldfield et al., 2006,[25] who verified that the body fat percentage assessment by the bipolar balance is valid among children between 7 and 12 years of age. However, BIA-FF use in body composition assessment in overweight and obese subjects is not recommended because of an interindividual variability in fat mass estimates.[26]

ST assesses the subcutaneous body fat, and its use in children and teenagers is recommended by several

studies.[27] Prediction equations are used to determine the body fat percentage; however, it is especially valid for the population for which it is derived.[7] In this study, the fat percentage obtained by skinfold, especially when obtained by Deurenberg predictive equation, was capable of predicting adiposity among truly obese boys in post-pubertal stage. Otherwise, Rodriguez et al, 2005[28] showed that limits of agreement were narrower in other equations than those obtained from the Deurenberg predictive equation. In that stage, boys have a significant increase in bone and muscle growth with a simultaneous loss of fat in the limbs,[7,17] and the presence of subcutaneous fatty tissue may be an obesity indicator among boys, which may not have been detected by the other methods. According to Nooyens et al, 2007,[27] the skinfold method presented the best capacity of predicting obesity in adulthood, when compared with BMI.

WC is an important abdominal obesity indicator among children and teenagers, being able to predict the future risk of metabolic complications.[29] In this study, WC presented highest specificity in the adiposity assessment in pre-pubertal stage in boys and pubertal stage in both gender. This adiposity assessment is, probably, more abdominal adiposity than general adiposity. The cut-ffs found are above the 75 percentile proposed by Fernández et al., 2004,[30] which facilitate its use in population screening. According to those authors, WC values that are higher than the 75 and 90th are important to identify comorbidities, such as heart diseases, hyperinsulinaemia and diabetes mellitus. The definition of accurate parameters that predict abdominal adiposity risk in children and teenagers through the WC is scarce and restricted to specific population studies[9,30,31] perhaps because individuals are under full body development or because of the lack of internationally determined prospective studies that prove the association of WC cutoffs to the risk of diseases.

The graphical analysis of several cutoffs obtained by different methods allowed us to choose the most suitable for screening study, that is, with highest sensitivity (BMI), but, for being less precise, it must be associated with the most specific method to confirm obesity (BIA-FF). This procedure's association combines the low cost and practicality of BMI with the precision obtained by BIA-FF. As expected, the cutoffs verified in this study differ from the cutoffs from other studies analyzing body fat because body standard varies according to the ethnic group.[9,19,31] The body fat cutoff values of 20% for boys and 30% for girls, defined by Williams et al, 1992,[32] show the inconvenience to be for race-defined population (black and white) and maybe inappropriate for mixed-race population. In accordance to Eissa et al., 2009,[20] BMI, fat-free mass index, fat mass index, and WC change during adolescence and diverge between black and white girls and boys. In spite of study in Ouro Preto does not to define cutoffs, demonstrate the need to carry out studies wider in mixed race populations to determine these anthropometric parameters.[33]

In evaluating all the values for BMI, WC, body fat percentage by skinfold thickness, and bipolar impedance, it was observed that these are below the 85th risk indicator, which makes the nutritional evaluation by sexual maturity stage and ethnic group more sensible.[34]

A limitation of this study was that the age group analyzed in our study was up to 15 years, when puberty development usually occurs on later in boys than in girls.[7,17,18] This fact may have interfered in the low number of boys in pre-pubertal stage. Another limitation of this study was the use of the self-referred sexual maturity. However, some authors showed good agreement between child and physician assessment of sexual maturity status.[35]

Conclusion

In this study good correlation between BIA-T and BMI, WC, and BIA-FF methods was observed, especially in girls. The results suggest that BIA-FF and BMI are choice methods for obesity screening in mixed population and that the method choice for body fat screening must be done according to sexual maturity of boys and girls. The present study demonstrates the need to perform studies in wider mixed-race population to determine anthropometric parameters and to examine the predictive ability of methods and cutoffs here elucidated in the development of obesity.

Acknowledgments

The authors wish to thank Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq (Grant n.º 474965/04), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES and Prefeitura Municipal de Ouro Preto for financial support. GLLMC is recipient of a CNPq individual research grant of productivity.

The authors declare that they have no conflict of interests.

Key points

This study shows that BMI and body fat assessment through bipolar impedance was the most accurate method to identify children and teenagers in risk of obesity in comparison with reference method.

The cutoffs for each method increased according to gender and sexual maturity, showing the interference of hormonal changes in body composition during puberty, and that cutoffs should be defined by sexual maturity.

Implications for public health policy and practice are the larger number of tools for the analysis of the corporal profile, especially in childhood and adolescence, will enable preventive actions that are more effective in the obesity reduction.

References

1. Botton J, Heud B, Kettaneh A et al. Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: The Fleurbaix Laventie Ville Sante' II study. *Metabolism* 2007; 56: 614-22.
2. WHO. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15-17 December 2009. Available at: http://www.who. int/dietphysicalactivity/childhood/child-obesity-eng.pdf. (Accessed in July 2011).
3. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. (Acessed in June 2011).
4. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 2): S310-S316.
5. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol* Diabetes *Obes* 2008; 15: 21-29.
6. Li M, Li S, Baur LA, Huxley RR. A systematic review of school-based intervention studies for the prevention or reduction of excess weight among Chinese children and adolescents. *Obes Rev* 2008; 9 (6): 548-559.
7. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C et al. Puberty and body composition. *Horm Res* 2003; 60: 36-45.
8. Freedman DS, Ogden CL, Berenson GS, Horlick M. Body mass index and body fatness in childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 618-23.
9. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM et al. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents *Eur J Pediatr* 2007; 167 (4): 383-9.
10. INEP. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Matrícula no ensino fundamental no município de Ouro Preto, Minas Gerais 2006. Available at: http://www.edudatabrasil.inep.gov.br/index.htm. (Accessed in September 2007).
11. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Prevalência de sobrepeso e obesidade nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 162-6.
12. Onis M et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660-7.
13. Deurenberg P, Pietersa JJL, Hautvasta JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990; 63: 293-303.
14. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 60: 709-23.
15. Tanner JM. Growth at adolescence, 2nd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1962; p. 326.
16. Lazzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. Which alternative method to dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in overweight and obese adolescents? *Arch Pediatr* 2005; 12: 1094-101.
17. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health* 2002; 31 (6 Suppl.): 192-200.
18. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ. et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev* 2005; 26: 114-46.
19. Díaz E, Burrows R, Muzzo S, Galgani J, Rodríguez R. Evaluación nutricional de adolescentes mediante índice de masa corporal para etapa puberal. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67 (4): 153-58.
20. Eissa MA, Dai S, Mihalopoulos NL, Day RS, Harrist RB, Labarthe DR. Trajectories of fat mass index, fat free–mass index, and waist circumference in children. Project HeartBeat! *Am J Prev Med* 2009; 37 (1S): S34-S39.
21. Dencker M, Thorsson O, Lindén C. et al. BMI and objectively measured body fat and body fat distribution in prepubertal children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27: 12-6.
22. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: A field guide for the uninitiated. *Nutr J* 2007; 6: 32.
23. Siervogel RM, Maynard LM, Wisemandle WA et al. Annual changes in total body fat and fat free mass in children from 8 to 18 years in relation to changes in body mass index:The Fels Longitudinal Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 420-3.
24. Flegal KM, Tabak CJ, Ogden CL. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Educ Res* 2006; 21 (6): 755-60.
25. Goldfield GS, Cloutier P, Mallory R, Prud'homme D, Parker T, Doucet E. Validity of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis in overweight and obese children and parents. *J Sports Med Phys* Fitness 2006; 46: 447.
26. Lazzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. Evaluation of two foot-to-foot bioelectrical impedance analysers to assess body composition in overweight and obese adolescents. *Br J Nutr* 2003; 90 (5): 987-92.
27. Nooyens AC, Koppes LL, Visscher TL et al. Adolescent skinfold thickness is a better predictor of high body fatness in adults than is body mass index: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study1-3. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1533-9.
28. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1158-1166.
29. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Müller MJ. Association of different obesity indices with blood pressure and blood lipids in children and adolescents. *Br J Nutr* 2008; 100: 208-18.
30. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-american, European-american and Mexican-american children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
31. Botti AB, Pérez Cueto FJA, Vasquez Monllor PA, Kolsteren YPW. Referencias antropométricas de los adolescentes bolivianos de 12 a 18 años: estatura, peso, circunferencia del brazo, muñeca, y abdominal, índice de masa corporal. Percentiles de adolescentes bolivianos (PAB) del estudio mesa. *Nutr Hosp* 2009; 24: 304-311.
32. Williams DP et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992; 82: 358-63.
33. Cândido APC, Benedetto R, Castro APP et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Southeast of Brazil: Ouro Preto Study. *Eur J Pediatrics* 2009; 168 (11): 1373-82.
34. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 246: 1-190.
35. Schall JI, Semeao EJ, Stallings VA, Zemel BS. Self-assessment of sexual maturity status in children with Crohn's disease. *J Pediatr* 2002; 141: 223-9.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):154-160
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Prevalence of childhood obesity in Spain; National Health Survey 2006-2007

J. Valdés Pizarro and M. A. Royo-Bordonada

[1]*Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.*

Abstract

Introduction: **Childhood Obesity has become a Public Health priority due to it high prevalence and consequences in health status.**

Objective: **To estimate prevalence of obesity in the children included in the National Health Survey of 2006-2007 and to determine its association with socioeconomic position and other socio-demographic variables.**

Methods: **Cross-sectional study using data available from 6,139 Spanish children between 2-15 years old, included in the National Health Survey. Parents or guardians reported weight and height to estimate obesity prevalence according to the International Obesity Task Force cut-offs for body mass index.**

Results: **Obesity prevalence was 10,3% and overweight prevalence was 18,8%. Obesity was more prevalent in children from 4-5 years age (18,3%) and overweight in the 8-9 years stratus (25,5%). Overweight was more frequent in boys than girls (19,8% *versus* 17,8%; p = 0,04). Canary Islands, Ceuta and Melilla, Valencia and Andalusia were the Autonomous Communities with higher obesity prevalence in contrast with the Basque Country, Galicia and Madrid which showed the lowest prevalence. This distribution generates a north to south gradient in obesity prevalence. Both, obesity and overweight showed an inverse association with socioeconomic position (p < 0,05).**

Conclusion: **Childhood obesity rates in Spain accounts from ones of the highest in Europe, with a strong geographic and socioeconomic gradient. Priority should be given to effective interventions that can reach the most vulnerable groups as identified in this study, like restrictions on TV food advertising and tax reliefs to promote healthy eating.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:154-160)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5414

Key words: *Obesity. Prevalence. Childhood. Spain.*

PREVALENCIA DE OBESIDAD INFANTIL EN ESPAÑA; ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2006-2007

Resumen

Introducción: **La obesidad infantil constituye una prioridad de Salud Pública dada su elevada prevalencia y sus consecuencias en la salud.**

Objetivo: **Estimar la prevalencia de obesidad en los niños incluidos en la Encuesta Nacional de Salud de 2006-2007 y determinar su asociación con la posición socioeconómica y otras variables socio-demográficas.**

Métodos: **Estudio transversal que recogió datos secundarios de la Encuesta Nacional de Salud, contando con una muestra representativa de 6.139 niños españoles de 2-15 años de edad. Se utilizó peso y talla reportados por los padres o tutores para estimar la prevalencia de obesidad según los puntos de corte para el índice de masa corporal recomendados por la International Obesity Task Force.**

Resultados: **La prevalencia de obesidad fue de 10,3% y de sobrepeso de 18,8%. La obesidad fue más prevalente en los niños de 4-5 años (18,3%) y el sobrepeso en niños de 8-9 años (25,5%). El sobrepeso fue más frecuente en niños que en niñas (19,8% *versus* 17,8%; p = 0,04). Canarias, Ceuta y Melilla, Valencia y Andalucía fueron las Comunidades Autónomas con mayor prevalencia de obesidad en contraste con el País Vasco, Galicia y Madrid que presentaron las más bajas, generándose un gradiente norte-sur en la prevalencia de obesidad. Tanto la obesidad como el sobrepeso presentaron una asociación lineal inversa con la posición socioeconómica (p < 0,05).**

Conclusión: **La prevalencia de obesidad infantil en España se sitúa entre las más altas de Europa y presenta importantes variaciones regionales y en función de factores socioeconómicos que deberían tenerse en cuenta para priorizar intervenciones dirigidas a los grupos más vulnerables, como restricciones a la publicidad alimentaria y exenciones de impuestos para promover una alimentación saludable.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:154-160)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5414

Palabras clave: *Obesidad. Prevalencia. Infantil. España.*

Correspondence: Javiera Valdés Pizarro.
Nacional School of Health.
Carlos III Health Institute.
C/ Sinesio Delgado, 8.
28029 Madrid. Spain.
E-mail: jvaldes@isciii.es

Recibido: 15-IV-2011.
1.ª Revisión: 8-VI-2011.
2.ª Revisión: 21-VII-2011.
Aceptado: 29-VII-2011.

Abbreviations:

NAOS: Nutrition, Physical Activity and Obesity Prevention Strategy.
SEP: Socio-economic position.
NHS: National Health Survey.
NSI: National Statistics Institute.
IOTF: International Obesity Task Force.
BMI: Body Mass Index.
Kg: Kilograms.
m: Meter.
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.
GDP: Gross Domestic Product.

Introduction

Childhood obesity is associated with early appearance of the metabolic syndrome[1] and more frequent presence of psychosocial disorders.[2,3] The persistence of obesity in adulthood leads to a higher risk of chronic diseases, lower life expectancy, and reduced life quality.[3]

In recent decades the frequency of childhood obesity has increased progressively throughout the world.[4] In Spain, obesity was prevalent in 8.5% of the population aged 2-17 years in 2003,[5] twice as high as in the 1980s.[6] In response, the Nutrition Physical Activity and Obesity Prevention Strategy (NAOS), was formulated in 2005 to promote a healthy lifestyle, establishing prevention of childhood obesity as a public health priority in Spain.[7]

The prevalence of obesity in Europe is higher in early childhood than in adolescence, whereas the pattern by sex varies among countries.[8] In the developed countries, children in lower socioeconomic position (SEP) usually have a higher frequency of obesity.[9] The level of regional economic development may also contribute to the north-south gradient of childhood obesity observed in Spain[10] and Europe,[8] while differences in obesity levels between urban and rural areas also appear to be related to the phase of the economic cycle —of growth, recession or stability— in which each country finds itself.[11]

Monitoring childhood obesity, its socio-demographic and socio-economic determinants and identifying vulnerable communities is a fundamental step in any effort aimed to cope with this epidemic. A valuable epidemiological resource for this purpose is the 2006-2007 National Health Survey (NHS), that collected information on children's (0-15 years) habits and health status in order to design and evaluate plans, programs, and activities to promote healthy lifestyles and prevent major diseases.

Objectives

The objective of this study was to estimate the prevalence of childhood obesity based on NHS data for 2006-2007 and to determine its relation with family socioeconomic position (SEP) and other socio-demographic variables.

Methods

The data were taken from the NHS, a cross-sectional study carried out in all of Spain between 2006 and 2007.[12] Participants were selected by multistage random sampling, stratified by size of Autonomous Community (region) to ensure that the sample was representative at that level. The first-stage units were the census sections of the Municipal Population Census of 2006; the second-stage units were primary family households; and the third-stage units were the persons finally interviewed. The participant from the household is selected by a procedure which allocates the same chance for every children or adolescent to be selected for answering the questionnaire.[12]

The questionnaire was administered by trained personnel. The Health and Social Policy Department and the National Statistics Institute (NSI) performed training sessions for the NSI's provincial delegates, who were then responsible for the interviewers' training at the local level. Most interviewers were civil servants from the NSI, experts in undertaking this kind of interviews and used to working with health oriented questionnaires. The NHS consisted of one section aimed for adults and another for children aged 15 years or less, which was answered by their parents or guardians. Data for addressing child's health status and lifestyle characteristics were collected through several questions. Specifically, weight and height of children was obtained by the following: "Can you tell me about how much your child weighs in kilograms, without shoes or clothing?" and "Can you tell me about how tall your child is in centimetres, without shoes?" Based on these responses body mass index (BMI) was calculated, defined as weight (kg) divided by height squared (m^2). Overweight or obesity was defined for each sex and age group according to the cut-off points proposed by the International Obesity Task Force (IOTF).[13] The questionnaire included a section collecting detailed information about the socio-demographic and socio-economic characteristics of the sample. Areas with more than 10,000 inhabitants were considered urban and all others rural, in accordance with the definition of the National Statistics Institute[14] and the classification used in previous studies in Spain.[10,15] Family SEP was established asking for the occupation of the primary earner in the household. The categories were:

- 1st Civil service and company managers. Professions with 2nd and 3rd university degree cycle.
- 2nd Company managers with fewer than 10 employees. Professions with 1st university degree cycle.
- 3rd Administrative and professional support staff for administration and financial management.

Table I
Distribution of the sample of children aged 2-15 years in the 200-2007 National Health Survey, Spain

	n (%)	*Weight and/or height not available n (%)*
Sex		
Male	3,190 (52.0)	952 (50.0)
Female	2,950 (48.0)	951 (50.0)
Age (years)		
2-3	841 (13.7)	362 (19.0)
4-5	753 (12.3)	323 (17.0)
6-7	772 (12.6)	299 (15.7)
8-9	815 (13.3)	318 (16.7)
10-11	952 (15.5)	233 (12.2)
12-13	1,019 (16.6)	196 (10.3)
14-15	986 (16.1)	172 (9.0)
Size of municipality of residence (by inhabitants)		
< 10,000	1,266 (24.2)	476 (25.0)
10,001-50,000	1,764 (28.7)	522 (27.5)
50,001-400,000	2,113 (34.4)	566 (29.7)
> 400,000	996 (16.2)	338 (17.8)
Socioeconomic position[a]		
1st. High	842 (13.7)	210 (11.0)
2nd. Middle-high	683 (11.1)	209 (11.0)
3rd. Middle	1,475 (24.0)	374 (19.6)
4th. Middle-low	2,392 (39.0)	859 (43.6)
5th. Low	669 (10.9)	273 (14.3)
Not available	77 (1.3)	43 (2.3)
Total	6,139	1,903

[a]: Classification based on occupation of the principal earner in the household:
1st. Civil service and company managers.Professions associated with 2nd or 3rd cycle university degrees.
2nd. Managers of companies with fewer than 10 employees. Professions associated with a 1st cycle university degree.
3rd. Administrative and professional support, staff for administration and financial management.
4th. Skilled and semi-skilled manual workers.
5th. Unskilled workers.

4th Skilled and semi-skilled manual workers.
5th Unskilled workers.

The statistical analysis was done with the SPSS program (Chicago, IL, USA), version 15 for Windows. The Chi-square test was used to analyse the association of overweight and obesity with socio-demographic variables. Statistical significance was established as $p < 0.05$.

Results

The initial sample of children in the 2006-2007 NHS was composed of 8,042 persons aged 2-15 years. The response rate for weight and height was 76.34%, therefore the sample analysed consisted of 6,139 children. Table I shows the socio-demographic characteristics of those with and without information on anthropometric variables. The percentage of children under 9 years was higher among those who lacked information on weight and/or height; the rest of the socio-demographic variables did not vary widely between the two groups.

The prevalence of excess weight (overweight plus obesity) was 29.1%, with 18.8% overweight and 10.3% obesity (table II). The prevalence of obesity was higher in those aged 4-5 years (18.3%), and overweight was higher in those aged 8-9 years (25.5%). When analysed according sex, the overall prevalence of overweight was higher in boys than in girls (19.8 % and 17.8%, respectively; $p = 0.04$). The prevalence of obesity was also higher in boys (10.6%) than in girls (10.0%), but the difference did not reach statistical significance.

Figure 1 shows the prevalence of obesity and overweight by Autonomous Community. The regions with the highest prevalence of obesity, with figures over 13%, were the Canary Islands, Ceuta and Melilla, Valencia, Andalusia, and La Rioja. Asturias, the Basque Country, Galicia and Madrid had the lowest prevalence of obesity, at less than 6.5%.

The frequency of childhood overweight and obesity decreased progressively with increasing family SEP (p for linear trend < 0.05) (table III). The same trend was seen in all sex and age groups, except in girls under age 12. However, the prevalence of over-

Table II
Prevalence of overweight and obesity in the population aged 2-15 years, by age and sex. 2006-2007 National Health Survey, Spain

	Obesity[a] % (95% CI)			Overweight[a] % (95% CI)			Obesity and Overweight % (95% CI)		
Age (years)	Girls	Boys	Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys	Total
2-3	15.7 (11.8-19.5)	14.9 (11.5-18.2)	15.1 (12.6-18.6)	15.7 (11.8-19.5)	14.5 (11.1-17.5)	15.0 (12.5-17.5)	31.4 (26.3-36.1)	29.4 (25.1-33.5)	30.2 (26.9-33.3)
4-5	19.4 (15.3-23.5)	17.2 (13.2-21.2)	18.3 (15.4-21.2)	17.6 (13.6-21.5)	12.0 (8.5-15.4)	14.8[b] (12.2-17.4)	37.0 (32.0-41.9)	29.2 (24.4-32.0)	33.2[b] (29.7-36.5)
6-7	18.0 (13.9-21.9)	16.4 (8.9-15.5)	17.1[b] (14.4-19.8)	19.3 (15.1-23.4)	17.9 (13.9-21.8)	18.6 (15.7-21.4)	37.3 (32.2-42.3)	34.3 (29.4-39.1)	35.7 (32.2-39.1)
8-9	9.8 (6.7-12.8)	12.3 (8.9-15.5)	11.2 (8.9-13.3)	27.8 (23.2-32.3)	23.3 (19.1-27.5)	25.5 (22.4-28.5)	37.6 (32.7-42.4)	35.8 (31.0-40.5)	36.7 (33.2-40.0)
10-11	7.6 (5-10.3)	6.6 (4.2-8.8)	7.1 (5.4-8.8)	18.7 (14.9-22.3)	22.4 (18.5-26.1)	20.6 (17.9-23.1)	26.2 (22.0-30.3)	29.0 (24.8-33.0)	27.6 (24.6-30.5)
12-13	1.9 (0.5-3.1)	6.0 (3.8-8.9)	4.0[b] (2.7-5.2)	14.9 (11.6-18.1)	26.7 (22.7-30.6)	21.0[b] (18.4-23.5)	16.6 (13.1-19.9)	32.8 (28.6-36.9)	25.0[b] (22.2-27.7)
14-15	2.2 (0.7-3.6)	4.5 (2.5-6.3)	3.4 (2.2-4.5)	12.0 (8.8-15.0)	19.5 (15.9-22.9)	15.9[b] (13.5-18.2)	14.2 (10.8-17.4)	23.8 (20.0-27.5)	19.3[b] (16.7-21.8)
Total	10.0 (8.8-11.7)	10.6 (9.4-11.6)	10.3 (9.5-11.0)	17.8 (16.3-19.2)	19.8 (18.3-21.2)	18.8[b] (17.8-19.8)	27.7 (26.0-29.3)	30.4 (28.7-32.0)	29.1[b] (27.9-30.2)

[a]: Obesity and overweight according to IOTF criteria.
[b]: $p < 0.05$ for gender comparison.

weight and obesity in the latter group was also greater in the low socioeconomic stratum than in the high stratum ($p < 0.05$) (data not shown). To further explore the relationship between obesity and economic development at a population level, we analysed the prevalence of excess weight by Autonomous Community, and we found a strong inverse correlation ($r = -0.68$; $p < 0.05$) (fig. 2).

The highest figures for obesity and overweight were observed in medium-sized municipalities (31.2% in municipalities with 10,001 to 50.000 inhabitants and 29.1% in those with 50,001 to 400.000 inhabitants), (table III). Finally, in children under 12 years, obesity was more prevalent in urban than in rural areas (14.0% and 11.5% respectively; $p = 0.04$), whereas in adolescents the opposite phenomenon was observed (3.4%

Table III
Prevalence of overweight and obesity in the population aged 2-15 years, by socioeconomic position and size of municipality of residence. 2006-2007 National Health Survey, Spain

	Obesity % (95% CI)	Overweight % (95% CI)	Obesity and overweight % (95% CI)
Socioeconomic position[a]			
High	5.0 (3.4-6.5)	14.7 (12.2-17.1)	19.8 (17.0-22.5)
Middle	10.9 (9.9-11.8)	19.3 (18.1-20.4)	30.2 (28.8-31.5)
Low	12.7 (10.1-15.3)	20.8 (17.6-23.9)	33.5 (29.8-37.1)
p for linear trend	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Size of municipality of residence (population)			
< 10,000	9.5 (7.8-11.1)	17.4 (15.2-19.5)	26.9 (24.3-29.3)
10,001-50,000	11.1 (9.5-12.5)	20.1 (18.2-22.0)	31.2 (29.0-33.4)
50,001-400,000	10.5 (9.1-11.8)	18.6 (16.8-20.2)	29.1 (27.1-31.1)
> 400,000	9.4 (7.4-11.2)	18.7 (16.2-21.2)	28.1 (25.1-30.9)
p for linear trend	0.245	0.720	0.810

[a]: The middle position corresponds to 2nd ,3rd and 4th group according to the classification in table I.

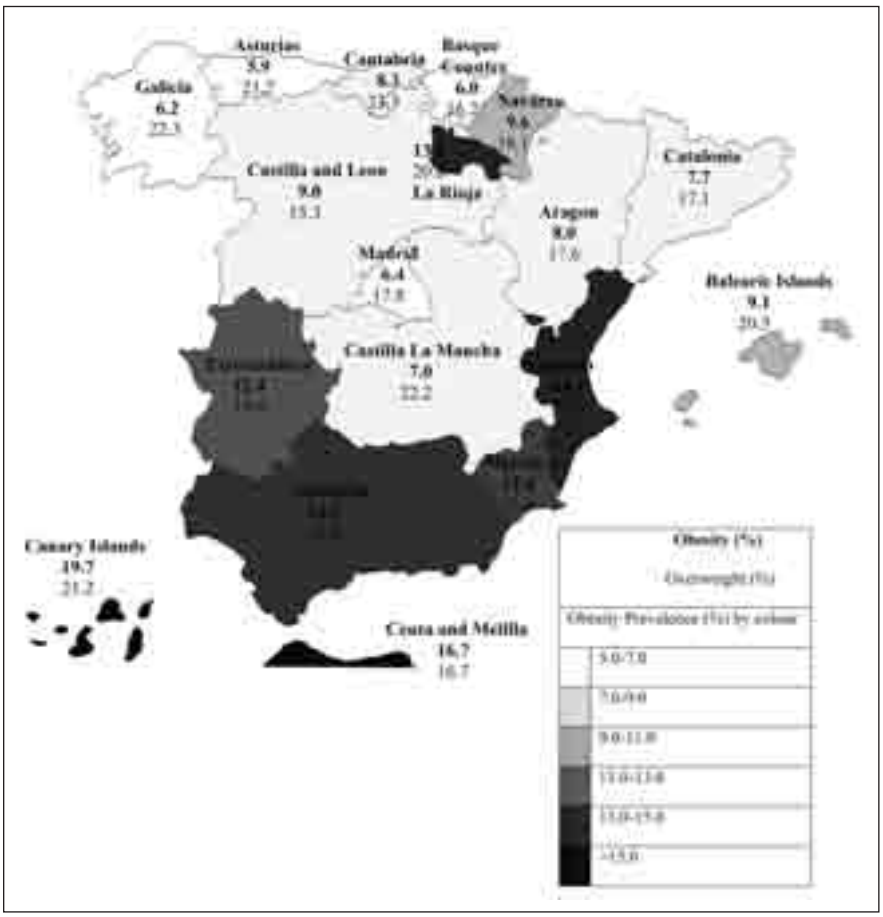


Fig. 1.—Prevalence of obesity and overweight in the population aged 2-15 years by Autonomous Community. 2006-2007 National Health Survey, Spain.

and 5.0%, respectively), although this difference did not reached statistical significance (p = 0.1) (table IV).

Discussion

The 2006-2007 NHS showed that 10.3% of the Spanish population aged 2-15 years was obese and 18.8% was overweight. Thus, about 1 in 3 Spanish children and adolescents have excess weight. Obesity was more frequent in early childhood than in adolescence, and higher in prevalence in the Canary Islands, in the south and south-eastern areas of the peninsula and in the lowest socioeconomic strata.

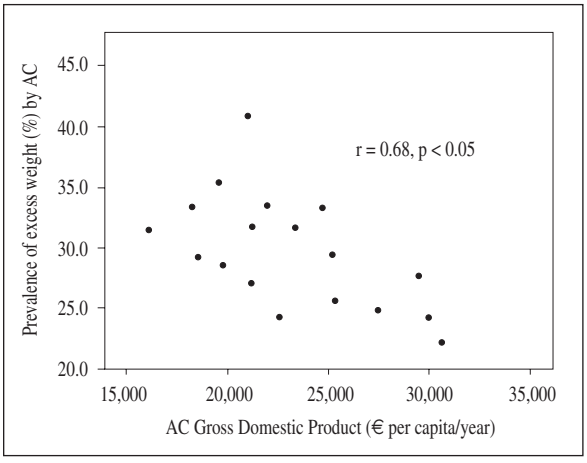


Fig. 2.—Correlation between prevalence of excess weight by Autonomous Community and Community's gross domestic product in 2007, Spain.

The prevalence of childhood obesity appeared higher than the 7.9% observed in 1998-2000 in the enKid study, the only with national-level data on measured weight and height.[10] It is interesting to note that the 2003-2004 NHS showed a prevalence of obesity of 8.5% in those under age 17,[5] which is almost 2 percentage points less than the observed in the 2006-2007 NHS. These observations, confirmed by other local and regional studies[15-16] show that the upward trend of obesity in Spanish children, initiated three decades ago,[17] has continued. Within the European Union, Spain is one of the countries with higher rates of excess weight in childhood. Even though comparison of data is difficult due to different methodologies and age ranges, between 11 to 15 years of age, only Malta from 10 countries self reported data, presented higher rates than Spain's.[2,8] Furthermore if the comparison is made with measured weight and height data of children aged between 5 and 15 years, Spain would have one of the 3 highest rates in both boys and girls.[4,8]

Table IV
Prevalence of obesity and overweight in urban and rural areas. 2006-2007 National Health Survey, Spain

Age group	*Rural*[a] *% (95% CI)*	*Urban*[b] *% (95% CI)*	*p*
Childhood (≤ 12 years)			
Obesity	11.5 (9.3-13.6)	14.0 (12.8-15.2)	0.04
Overweight	18.2 (15.6-20.8)	19.2 (17.8-20.5)	0.33
Obesity and overweight	29.8 (26.6-32.8)	33.2 (31.5-34.8)	0.05
Adolescence (> 12 years)			
Obesity	5.0 (2.6-7.3)	3.4 (2.4-4.3)	0.10
Overweight	15.3 (11.5-19.0)	19.2 (17.2-21.1)	0.33
Obesity and overweight	20.3 (16.1-24.4)	22.6 (20.4-24.6)	0.34
Total			
Obesity	9.5 (7.8-11.2)	10.5 (9.6-11.3)	0.34
Overweight	17.4 (15.2-19.5)	19.2 (18.0-20.3)	0.16
Obesity and overweight	26.9 (24.3-29.3)	29.7 (28.3-30.8)	0.05

[a]: Rural ≤ 10,000 population; Urban > 10,000 population.

As described in the enKid study,[10] our analyses show that the global prevalence of overweight and excess weight was higher in boys. However, after disaggregating data by sex and age, the prevalence of obesity and overweight was higher in girls aged 4-7 years whereas in boys we observed significant higher rates of obesity and particularly overweight between 12-15 years, similar to what was reported in children and adolescents from northern Spain between 1985 and 1995.[17] Our results are also consistent with a local study,[16] which found no differences by sex in the prevalence of obesity in children aged 9-10 years, suggesting that this is a period of transition for obesity in the distribution by sex. From 6 to 9 years of age the prevalence of excess weight reached a peak over 35% and then declined in adolescence specially in girls, the same observation found at regional,[18] national[10] and European[4,8] studies. In contrast, the prevalence of excess weight in the United States was similar in both sexes and between children (aged 6-11) and adolescents (aged 12-19), as described in 2002.[19] Most recent data from NHANES (2007-2008) found that prevalence was higher in Hispanic adolescent males,[20] which could reflect the influence of social and cultural factors. In our setting, the lower prevalence of obesity in adolescents, particularly in girls, may reflect the influence of fashion and social stereotypes on body image.[21,22] This influence may be less marked in the United States, where there is more social acceptance of obesity, as shown by parents' erroneous perception of their children's weight, especially when they are obese.[23] However, a point of concern is that recent evidence shows that despite the increase in childhood obesity in Spain, parental perception of excess weight in children has not improved,[24] suggesting that social acceptance of childhood obesity is increasing.

The north-south-southeast gradient of childhood obesity in the 2006-2007 NHS coincides with the pattern observed in national[10] and multi-provincial[25] studies in Spain. A similar gradient has been observed in Italy[26] and throughout Europe.[4,8] It is illustrative that, with a few exceptions including Galicia, Castilla and Leon, and La Rioja, the map of childhood overweight and obesity by Autonomous Community is the inverse of the map of per capita gross domestic product (GDP) in 2007 (27) (fig. 2); specifically, the correlation between per capita GDP and excess weight was -0.68; $p < 0.05$. A study that analysed the relation between GDP and the prevalence of obesity in adolescents in 35 European countries[28] observed a positive association in countries with medium and low income, whereas in high income countries, including Spain, this association was null or negative. With regard to family SEP, it was inversely associated with the prevalence of overweight and obesity, which is consistent with most studies in developed countries.[9] In our study this association persisted in all age and sex groups, unlike the AVENA study in Spanish adolescents, where the inverse relation with SEP was found only in males,[29] and the enKid study, where it was observed only in children under age 14.[10]

In the early 1990s obesity in Spain was more prevalent in rural areas among adult men.[30] At the end of the decade the enKid study found no significant differences in childhood obesity by size of municipality of residence.[10] Our data reinforce this trend of attenuation of rural predominance in obesity, a finding that had already been described in the United States in recent decades.[11] Even though differences in obesity and overweight prevalence between rural and urban areas were small and did not reached statistical significance, when disaggregating by age, obesity plus overweight was higher in urban compared to rural areas. In contrast, a recent study of preadolescent schoolchildren (aged 10-12 years) in Galicia found that obesity was higher in rural areas,[15] which suggests that there are local geographic variations in this pattern associated with regional economic development, similar to what has been observed across countries.[28]

Self-reported data usually overestimate height and underestimate weight, both in adults and in children and

adolescents. Additionally, non-response for weight and height is frequently higher among obese participants, leading to an underestimation of obesity prevalence.[31] However, BMI based on reported weight and height has been shown to be reasonably valid for classifying individuals as obese or not obese in representative samples of the Spanish population, in adults and children[32,33] and in other epidemiological studies.[34] Furthermore, the distribution analysis of the study variables found no significant differences between responders and non-responders. So this bias in the direction of underestimating the prevalence of obesity does not seem to invalidate our results.

In conclusion, childhood obesity is a serious, growing public health problem in Spain, with a strong geographic and socioeconomic gradient. To help combat this epidemic, prevention policies should be implemented that give priority to effective interventions that can reach the most vulnerable groups as the described in this study, like restrictions on TV advertising of high-fat and high-sugar foods, and tax reliefs to promote healthy eating among the most economically deprived, two measures successfully implemented in countries like UK, where a stabilization in the prevalence of children obesity has been observed in recent years.[35]

References

1. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Technical Report Series 2000 no. 984.Geneva: WHO.
3. Wille N, Erhart M, Petersen C et al. The impact of overweight and obesity on health-related quality of life in childhood—results from an intervention study. *BMC Public Health* 2008; 8: 421.
4. Lobstein T. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2008; 5 (Suppl. 1): S4-S104.
5. Ministry of Health and Social Policy. National Institute of Statistics, Spain: National Health Survey 2003/2004. http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/ENSE2003_SN.pdf. Accessed 01/03/2009.
6. Bueno M. Epidemiological study of nutrition and childhood obesity. Universitary Project 1985, Madrid, Jomagar.
7. Ballesteros Arribas JM. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica* 2007; 8: 443-9.
8. Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 26-32.
9. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 275-84.
10. Serra Majem L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.
11. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1129-36.
12. Ministry Health and Social Policy. National Institute of Statistics, Spain: National Health Survey2006/2007.http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm. Accessed 01/03/2009.
13. Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3.
14. National Institute of Statistics, Spain: Migration Survey Methodology. http:// www.ine.es/daco/daco42/migracion/migra08.pdf. Accessed 10/06/2009.
15. Vazquez FL, Diaz O, Pomar C. Prevalence of overweight and obesity among preadolescent schoolchildren in Galicia, Spain. *Child Care Health Dev* 2010; 36: 392-5.
16. Martínez VF, Salcedo AF, Rodríguez AF et al. Obesity prevalence and tracking of body mass index after 6 years follow up study in children and adolescents: the Cuenca Study, Spain. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 327-330.
17. Moreno LA, Sarria A, Fleta J et al. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 925-31.
18. Caballero A, Romper J, Garcia MA: Health Survey from Castilla-La Mancha 2006. http://www.jccm.es/sanidad/FISCAM/ensa. Accessed 12/03/2010.
19. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
20. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010; 303: 242-9.
21. Moore DC. Body image and eating behaviour in adolescents. *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 505-10.
22. Ramos VP, Rivera de Los SF, Moreno RC. Sex differences in body image, weight control and Body Mass Index of Spanish adolescents. *Psicothema* 2010; 22: 77-83.
23. Etelson D, Brand DA, Patrick PA et al. Childhood obesity: do parents recognize this health risk? *Obes Res* 2003; 11: 1362-8.
24. Salcedo V, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P et al. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987 to 2007. *Int J Obes (Lond)* 2007; 25: 1-7.
25. Rodríguez-Artalejo F, Garces C, Gorgojo L et al. Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 141-8.
26. Binkin N, Fontana G, Lamberti A et al. A national survey of the prevalence of childhood overweight and obesity in Italy. *Obes Rev* 2010; 11: 2-10.
27. National Institute of Statistics. Spain: Regional Spain Accountancy. Gross Domestic Product 2007. http://www.ine.es/prensa/np495.pdf. Accessed 7/06/2010.
28. Due P, Damsgaard MT, Rasmussen M et al. Socioeconomic position, macroeconomic environment and overweight among adolescents in 35 countries. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1084-93.
29. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J et al. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-6.
30. Aranceta J, Pérez RC, Serra ML et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 608-12.
31. Nawaz H, Chan W, Abdulrahman M et al. Self-reported weight and height: implications for obesity research. *Am J Prev Med* 2001; 20: 294-8.
32. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Forga L et al. Validity of self-reported body mass index in the National Health Survey. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 373-81.
33. Galan I, Gandarillas A, Febrel C et al. Validation of self-reported weight and height in an adolescent population. *Gac Sanit* 2001; 15: 490-7.
34. Sekine M, Yamagami T, Hamanishi S et al. Accuracy of the estimated prevalence of childhood obesity from height and weight values reported by parents: results of the Toyama Birth Cohort study. *J Epidemiol* 2002; 12: 9-13.
35. Rokholm B, Baker JL, Sørensen TIA. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999 – a review of evidence and perspectives. *Obes Rev* 2010; 11: 835-46.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):161-164
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos

M. J. Aguilar Cordero[1], E. González Jiménez[2], J. Sánchez Perona[3], C. A. Padilla López[4], J. Álvarez Ferre[4], E. Ocete Hita[5], M. Rizo Baeza[6], R. Guisado Barrilao[2] y F. García Rivas[7]

[1]Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada (España). [2]Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España. [3]Instituto de la Grasa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Sevilla. España. [4]Grupo de Investigación CTS-367. (P. A. I.). Junta de Andalucía. España. [5]Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España. [6]Departamento de Enfermería. Universidad de Alicante. Alicante. España. [7]Ayuntamiento de Guadix. Granada. España.

Resumen

En la actualidad se acepta que la obesidad constituye un proceso eminentemente inflamatorio. Ello tiene su justificación en las alteraciones descritas en sujetos obesos a nivel de la secreción de ciertas citoquinas tales como ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleuquina 6 (IL-6), entre otras. Asimismo y en modo paralelo, otros trabajos apuntan además hacia alteraciones en la composición de ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos de adultos obesos. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la existencia de una correlación significativa entre los niveles séricos de algunas de las citokinas estudiadas y el estado nutricional de los sujetos, lo que significa que para la población de escolares valorada, las concentraciones séricas de estas biomoléculas pueden constituir una importante herramienta para predecir el riesgo cardiovascular en la edad adulta. Además, se han encontrado diferencias significativas respecto de la composición en ácidos grasos saturados en la membrana de los eritrocitos.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:161-164)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5382

Palabras clave: *Membrana eritrocitaria. Ácidos grasos. Bioquímica. Inflamación.*

OBESITY AND ITS RELATION WITH MARKERS OF INFLAMMATION AND ERYTHROCYTE FATTY ACIDS IN A GROUP OF OVERWEIGHT ADOLESCENTS

Abstract

There is a general consensus that obesity is an eminently inflammatory process. This is justified by alterations observed in obese patients, which affect the secretion of certain cytokines such as ceruloplasmin, leptin, adiponectin, and interleukin-6 (IL-6), among others. In a parallel way, other research has also pointed out alterations in the composition of fatty acids in the erythrocyte membrane of overweight adults. The results obtained in our study confirm the existence of a significant correlation between the serum levels of some of the cytokines studied and the nutritional state of the sample studied. This means that for the population of children evaluated in our study, the serum concentrations of these biomolecules can be an important tool for the prediction of cardiovascular risk when they become adults. Furthermore significant differences were found regarding the composition of saturated fatty acids in the erythrocyte membrane.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:161-164)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5382

Key words: *Erythrocyte membrana. Fatty acids. Biochemistry. Inflammation.*

Introducción

La obesidad en la adolescencia constituye en la actualidad un grave problema de salud pública en los países desarrollados, con cerca de 110 millones de jóvenes diagnosticados de sobrepeso u obesidad[1].

Esta situación es de extremada gravedad si tenemos en cuenta el elevado riesgo que dichos sujetos poseen de padecer trastornos cardiovasculares de forma temprana[2]. Estudios recientes sugieren una posible relación entre el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y un estado de inflamación crónico de bajo grado en estos pacientes [3]. Dicho estado de inflamación estará mediado por alteraciones en la secreción por parte del tejido adiposo de ciertas citoquinas tales como ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleuquina 6 (IL-6)[4,5].

Estudios como el desarrollado por Aguilar y cols. (2011)[6] y Giordano y cols. (2011)[7], éste último a partir de una población de 59 niños y adolescentes obesos

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Granada.
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 9-VII-2011.
Aceptado: 2-VIII-2011.

han demostrado que elevaciones en los niveles séricos de ciertos factores inflamatorios como la ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleucina 6 (IL-6) así como de los niveles de lípidos en sangre, se correlacionan estrechamente con el desarrollo temprano de trastornos cardiovasculares[8]. Según esto, la determinación de sus niveles séricos en población adolescente, supone una herramienta efectiva para predecir el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares[9-11].

Asimismo, Caballero y cols. (2008)[12], en un estudio desarrollado por a partir de una población de adolescentes obesos, demostraron que paralelamente a la elevación de los niveles séricos de dichas citoquinas, en ellos se producía en modo paralelo un incremento de la resistencia a la acción de la insulina[13].

Se han descrito igualmente alteraciones a nivel de la composición lipídica de los eritrocitos de adolescentes obesos. En este sentido, resultados de estudios recientes sugieren que al igual que sucede en pacientes adultos con esclerosis múltiple, las concentraciones de ácidos grasos saturados en eritrocitos de niños y adolescentes obesos resultan superiores a las encontradas en estas mismas células de jóvenes normopesos[14,15]. Igualmente se ha descrito una pérdida de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) a nivel de la membrana plasmática de los eritrocitos, así como de los ácidos grasos n-6 C18: 2 n-6 y C20: 4 n-6[16].

A pesar de que la composición en ácidos grasos de la membrana de células del cerebro y de la sangre ha sido muy estudiada en pacientes con esclerosis múltiple[17], en la actualidad se desconoce en que grado un proceso inflamatorio como la obesidad en niños y adolescentes afecta al estado y composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos.

El propósito de este estudio ha sido analizar el estado de los principales marcadores de inflamación y grado de resistencia a la insulina en una población de adolescentes en situación de normopeso y obesidad. En segundo lugar, determinar la naturaleza y composición en ácidos de sus eritrocitos.

Objetivos

Los objetivos a alcanzar con el desarrollo de este trabajo fueron los siguientes:

- Verificar la existencia de una correlación entre el estado de los marcadores de inflamación y el estado de nutrición de los sujetos.
- Comprobar la existencia de una asociación significativa entre el estado nutricional de los sujetos y la composición lipídica de la membrana de sus eritrocitos.

Muestra

La muestra estuvo constituida por 26 adolescentes todos ellos de entre 12 y 16 años de edad, pertenecientes todos ellos a un centro educativo público de Granada (España). Como criterios de inclusión, se consideraron candidatos potenciales a participar en el estudio todos aquellos alumnos carentes de patología endocrino-metabólica y autorizados a participar por sus padres o tutores.

Metodología

Se realizó una valoración del estado nutricional de todos los sujetos participantes mediante antropometría, siendo las variables analizadas peso, talla e 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. Con esta muestra se realizó un estudio hematológico y bioquímico orientado a conocer el estado de los principales marcadores de inflamación, así como la naturaleza y composición en ácidos grasos de sus eritrocitos.

Resultados

Los resultados obtenidos muestran como las concentraciones séricas de todos los marcadores de inflamación, resultaron ser significativamente mayores en el grupo de alumnos obesos. Es el caso de parámetros como la leptina y ceruloplasmina, ambos duplicaban sus niveles séricos en los sujetos obesos respecto de los controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). En el caso de los niveles séricos de adiponectina, se encontraron igualmente diferencias significativas ($p < 0.0001$) resultando ser menores entre el grupo de obesos frente a los controles, esto es, sus niveles eran inversamente proporcionales al índice de masa corporal y porcentaje de grasa de los sujetos.

Con relación a los valores séricos de interleukina-6, los resultados muestran unos niveles séricos muy elevados entre los sujetos obesos respecto de los controles. Por su parte, en el caso de la proteína C reactiva y el factor reumatoide en ambos casos sus valores resultaron muy superiores entre los sujetos obesos. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla I.

Tabla I
Concentraciones séricas basales de marcadores de inflamación en adolescentes controles y obesos

Marcadores	*Controles*		*Obesos*		
	Media	*SD*	*Media*	*SD*	*p*
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,25	0,14	0,36	0,18	0,0043
Factor reumatoide (UI/mL)	8,9	1,4	9,3	2,1	0,0052
Ceruloplasmina (µg/ml)	19,0	1,8	30,2	3,1	< 0,0001
Leptina (pg/ml)	19,7	3,5	40,3	14,2	< 0,0001
Adiponectina (pg/ml)	27,9	8,6	9,3	2,8	< 0,0001
Interleukina-6 (pg/ml)	123,4	35,0	241,9	147,0	0,0126

En relación con la composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) respecto de la concentración de ácidos grasos saturados en los eritrocitos del grupo de alumnos obesos. En el caso de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), poliinsaturados totales y PUFA n-6 sus concentraciones resultaron menores entre los obesos. En ellos, los ratios SFA/MUFA, SFA/PUFA y 16:0/18:2 fueron significativamente mayores que en el grupo control. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla II.

Discusión/conclusión

Estos resultados permiten plantear cómo la obesidad representa un estado de inflamación crónico a partir del cual los sujetos que la padecen incrementan su riesgo de desarrollar trastornos cardiovasculares. En el caso de los marcadores de inflamación analizados, los resultados obtenidos corroboran lo descrito por estudios anteriores como el de Giordano y cols. (2011)[7]. En el caso de la interleukina 6, sus valores más elevados entre los sujetos obesos muestran una vez más la sensibilidad de esta biomolécula frente al incremento del peso corporal. Ello justifica de acuerdo con Khaodhiar y cols. (2004)[18], su consideración como excelente marcador del síndrome metabólico. Por otra parte, esta avidez mostrada por la interleukina 6 ha posibilitado su consideración como un potente inductor de la fase aguda inflamatoria en sujetos jóvenes obesos.

Asimismo, los menores niveles séricos de adiponectina encontrados entre los sujetos obesos confirman una vez más su relación inversa con el índice de masa corporal y grasa corporal. Con relación a la proteína C reactiva, considerada como un fiel indicador de enfermedad cardíaca futura[19] las elevadas concentraciones séricas encontradas entre los sujetos obesos de nuestro estudio, muestran el elevado riesgo de eventos cardiovasculares que estos jóvenes poseen. Asimismo, y en el caso del factor reumatoide, sus niveles resultaron igualmente elevados en los sujetos con obesidad, siendo estos resultados coincidentes con lo descrito por estudios previos como el desarrollado por Bonetti y colaboradores en 2003[20].

Respecto de la composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos, los resultados obtenidos en este estudio confirman una vez más como la obesidad y su carácter inflamatorio tiene repercusiones a nivel de la estructura y composición de la membrana.

Tabla II
Composición en ácidos grasos, agrupados por grado de insaturación y ratios, de fosfolípidos de eritrocitos en adolescentes controles y obesos (g/100 g)

Ácidos grasos	*Controles*		*Obesos*		
	Media	*SD*	*Media*	*SD*	*p*
SFA	36.93	1.36	42.47	4.72	0.0013
MUFA	22.84	2.76	20.39	2.79	0.0516
PUFA n-6	31.32	2.54	27.95	2.05	0.0027
PUFA n-3	8.91	1.11	9.18	1.46	0.6307
PUFA	40.23	2.84	37.13	3.00	0.0217
n6/n3	3.6	0.50	3.1	0.50	0.0516
SFA/MUFA	1.638	0.209	2.137	0.473	0.0045
SFA/PUFA	0.923	0.089	1.159	0.221	0.0037
16:0/18:2	1.769	0.308	2.524	0.473	0.0003
18:2/20:4	0.852	0.122	0.756	0.134	0.0942

La existencia de una mayor concentración de ácidos grasos saturados en la membrana eritrocitaria de los sujetos obesos determinará el desarrollo de alteraciones en la misma, afectando fundamentalmente a la fluidez y grado de rigidez de ésta. Estos resultados son coincidentes con los datos reportados por Hon y cols. (2009)[14] y Kim y cols. (2010)[15].

Los resultados de este estudio, muestran una estrecha asociación entre los valores séricos de ceruloplasmina y el estado nutricional de los sujetos, es decir, las concentraciones séricas circulantes de estas biomolécula se incrementan a medida que los sujetos incrementan su peso y grasa corporal.

Ahora bien, la existencia de resultados contradictorios procedentes de estudios previos como el desarrollado por Ridker y cols. (2004)[21], determina la necesidad de continuar profundizando sobre las carácterísticas y efectos fisiológicos de estas biomoléculas en sujetos jóvenes obesos.

Consideramos que estos resultados contribuirán al mayor conocimiento de las implicaciones y capacidad predictiva de riesgo cardiovascular de los marcadores de inflamación estudiados, así como a la profundización en otras nuevas consecuencias de la obesidad como son las distorsiones originadas a nivel de la membrana plasmática eritrocitaria.

Referencias

1. Am C, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 31-36.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (5): 968-976.
3. Cockrell A, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; 125: 801-809.
4. Calabro P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabro R. The role of adiposity as a determinat of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9 (5): 450-460.
5. Egger G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflammatory and chronic disease epidemics? *Obes Rev* 2009; 10 (2): 237-249.
6. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, Katarzyna P, Ocete Hita E. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 655-658.
7. Giordano P, Carlo del Vecchio G, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, De Mattia D, Cavallo L, Faienza MF. Metabolic, inflammatory, endotelial and haemostatic markers in a Group of Italiano bese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 6 [Epub Ahead of Print].
8. Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones (Athens)* 2008; 7 (2): 156-162.
9. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 319-26.
10. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, Balagopal P, Damaso L. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1060-1068.
11. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Bernasconi S, Street ME. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (4): 553-558.
12. Caballero AE, Bousquet K, Robles L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S et al. Overweight latino children and adolescents have marked andothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulina resistance. *Diab Care* 2008; 31: 576-582.
13. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Bird K, Morgan M, Sweeten S. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.
14. Hon GM, Hassan MS, Van Rensburg SJ, Abel S, Van Jaarsveld P, Erasmus RT, Matsha T. Red Blood Cell Membrane Fluidity in the Etiology of Multiple Sclerosis. *Journal of Membrane Biology* 2009; 232 (1-3): 25-34.
15. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans O, Taumen R, Gozal D. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr* 2010; 12: 1-6.
16. Hon GM, Hassan MS, Van Rensburg SJ, Abel S, Erasmus RT, Matsha T. Monounsaturated fatty acids in blood cell membranes from patients with Multiple Sclerosis. *Inflammation* 2010; [Epub ahead of print].
17. Harbige LS, Sharief MK. Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr* 2007; 98 (Suppl. 1): S46-S53.
18. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 410-415.
19. Acevedoa M, Arnáiza P, Barjab S, Bambsa C, Berríosc X, Guzmánc B, Carvajala J, Cassisb B, Navarretea C. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (10): 1051-1058.
20. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Artrioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (2): 168-75.
21. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109 (1): 6-19.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):165-176
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Design of the nutritional therapy for overweight and obese Spanish adolescents conducted by registered dieticians; the EVASYON study

M.ª Marqués[1], A. Moleres[2], T. Rendo-Urteaga[2], S. Gómez-Martínez[3], B. Zapatera[3], P. Romero[4], P. de Miguel-Etayo[4], C. Campoy[5], J. Alfredo Martínez[2], C. Azcona-San Julián[6], A. Marcos[3], A. Marti[2], J. Warnberg[3]; for the EVASYON group

[1]Department of Preventive Medicine and Public Health. University of Navarra. Pamplona. Spain. [2]Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology, and Toxicology. University of Navarra. Pamplona. Spain. [3]Department of Metabolism and Nutrition. Institute of Food Science and Technology and Nutrition (ICTAN). Spanish National Research Council (CSIC). Madrid. Spain. [4]GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development) Research Group. EU. Health Science. Department of Physiotherapy and Nursing. School of Health Science. University of Zaragoza. Zaragoza. Spain. [5]Department of Paediatrics. University of Granada. Granada. Spain. [6]Department of Paediatrics. University of Navarra. Pamplona. Spain.

Abstract

Background: **Dietary treatment for obese adolescents should aim to ensure adequate growth and development, by reducing excessive fat mass accumulation, avoiding loss of lean body mass, improving well-being and self-esteem and preventing cyclical weight regain. The aim of this article is to describe the dietary intervention design and the methods used to evaluate nutritional knowledge and behavior in the EVASYON study (Development, implementation and evaluation of the efficacy of a therapeutic programme for overweight/obese adolescents).**

Methods/design: **EVASYON is a multi-centre study conducted in 5 Spanish hospital settings (Granada, Madrid, Pamplona, Santander and Zaragoza), where 204 overweight/obese Spanish adolescents were treated in groups of 9 to 11 subjects over 20 visits. The study was implemented in two stages: an intensive, calorie-restricted period for the first 9 weeks, and an extensive body-weight follow-up period for the last 11 months. A moderate energy intake restriction was applied in the intensive period according to the degree of obesity, on the basis of a balanced diet supplying 50-55% of daily energy as carbohydrates; 30-35% as fats and 10-15% as proteins. In the intensive period, adolescents were prescribed both a fixed full-day meal plan for the first three weeks and a full day meal plan with different food-choices for 6 weeks. Later, adolescents received a flexible meal plan based on food exchanges for the follow-up period until the end of the trial.**

Data on food intake, dietary and meal-related habits and behavior were collected by means of dietary questionnaires. To analyse nutritional knowledge, adolescents were examined regarding nutrient concepts and food

Correspondence: Amelia Marti.
Department of Nutrition and Food Sciencies, Physiology, and Toxicology.
University of Navarra.
Pamplona. Spain.
E-mail: amarti@unav.es

Recibido: 14-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

DISEÑO DE TERAPIA NUTRICIONAL PARA ADOLESCENTES ESPAÑOLES CON SOBREPESO Y OBESIDAD REALIZADO POR DIETISTAS TITULADOS; EL ESTUDIO EVASYON

Resumen

Antecedentes: **El tratamiento dietético para los adolescentes obesos debería asegurar el crecimiento y desarrollo adecuados al reducir la acumulación excesiva de masa grasa, evitar la pérdida de masa magra corporal, mejorar el bienestar y la autoestima y prevenir la ganancia cíclica de peso. El objetivo de este artículo es el de describir el diseño de la intervención dietética y los métodos empleados para evaluar el conocimiento y la conducta nutricionales del estudio EVASYON (Desarrollo, implantación y evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso/obesidad).**

Métodos/diseño: **EVASYON es un estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales españoles (Granada, Madrid, Pamplona, Santander y Zaragoza), en el que se trató a 204 adolescentes españoles con sobrepeso/obesidad en grupos de 9 a 11 individuos a lo largo de 20 visitas. El estudio se implantó en dos etapas: un período intensivo de restricción calórica durante las 9 primeras visitas y un período extensivo de seguimiento del peso corporal durante los últimos 11 meses. Se aplicó una restricción moderada de consumo de energía durante el período intensivo en función del grado de obesidad, sobre la base de una dieta equilibrada que aporta el 50-55% de la energía diaria en forma de carbohidratos; 30-35% como grasas y 10-15% como proteínas. En el período intensivo, se prescribió a los adolescentes un régimen de comidas fijo para todo el día durante las 3 primeras semanas y un plan de comidas para todo el día con diferentes opciones durante 6 semanas. Posteriormente, los adolescentes recibieron un régimen de comidas flexible sobre la base de los intercambios de alimentos durante el período de seguimiento hasta el final del ensayo.**

Se recogieron los datos de consumo de alimentos, dietéticos y hábitos relacionados con las comidas mediante cuestionarios de dieta. Para analizar el conocimiento nutricional, se examinó a los adolescentes con respecto a conceptos

items for a healthy diet with the appropriate tools. Participants were given nutritional information with complementary teaching material, which was available on the EVASYON website (www.estudioevasyon.com).

***Discussion:* The dietary intervention of the EVASYON programme with a moderate calorie restriction for a limited period of time could be a good strategy in treating overweight and obese adolescents and that will be tested further. Moreover, combining fixed plan with free-choice menus may help adolescents and their families to make right decisions for every day meals.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:165-176)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5452

Key words: *Adolescence. Multidisciplinary intervention. Nutritional education. EVASYON.*

de nutrición y alimentos concretos para una dieta sana con las herramientas adecuadas. Se proporcionó a los participantes información nutricional con material educativo complementario que estaba disponible en la página web del estudio (www.estudioevasyon.com).

***Discusión:* La intervención dietética del programa EVASYON con una restricción calórica moderada durante un período de tiempo limitado podría ser una buena estrategia para el tratamiento de los adolescentes con sobrepeso y obesidad y se probará más adelante. Además, el combinar el plan fijo con menús de elección libre podría ayudar a los adolescentes y sus familias a tomar las decisiones correctas para las comidas de todos los días.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:165-176)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5452

Palabras clave: *Obesidad. Adolescencia. Intervención multidisciplinar. Educación nutricional. EVASYON.*

Background

Adolescence is a period of the life cycle characterized by important changes in body size and composition as well as in lifestyle habits.[1,2] The prevalence of overweight and obesity among adolescents is dramatically increasing all over the world[3,4,5]. This alarming trend is seen as a burden by public health professionals and government agencies and there is now a clear need to develop well founded standardized interventions to treat overweight/obese adolescents, following evidence-based practice criteria.

The risk of obesity depends on the interaction of genetic predisposition and exposure to obesogenic (environmental) risk factors such as inappropriate eating habits and food choice, poor nutritional knowledge, sedentary behavior and low physical activity, all of which are becoming major social problems in many countries.[6,7,8,9] These etiological factors are associated with clinically important co-morbidities (cardiovascular disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, eating disorders, cancer…) in adult life.[10] It is unlikely that a single-sided intervention can be targeted against all these multi-causal agents. Indeed, lifestyle changes require a high degree of commitment and active participation from adolescents and their relatives. Therefore, parents are central agents for change in the promotion of healthy eating and activity habits and their involvement in the programme is essential for an intervention to be successful.[11,12] A multi-disciplinary approach is necessary with the participation of dieticians, doctors, psychologists and physical activity experts among other professionals as a single team.[13-14]

Interventions that combined behavioral therapy with dietary and physical activity changes are widely used, and appear to be the most successful strategies for improving long-term weight maintenance and health status.[14,15,16] Ideally, dietary treatment for obese children and adolescents should aim to ensure adequate growth and development, by reducing excessive fat mass accumulation, avoiding loss of lean body mass, improving well-being and self-esteem and preventing cyclical weight regain.[13]

Balanced food patterns constitute a model for healthy living, based on foods to eat rather than foods to avoid, and an understanding of suitable weight-control measures.[17] Promoting weekly menus with food variety is also the best defense for avoiding nutritional deficiencies and excess, as well as meeting micronutrient requirements.[1,18] Moreover, meal plans with food exchanges represent a useful tool to encourage adolescents to keep to balanced diets.

The timetable for different meals throughout the day and their calorie distribution are also important issues as ways to improve nutritional education and food behavior in this population. Adolescents tend to have high energy density meals and snacks, therefore an important goal is to reduce calorie content.[19] This practice involves a wide range of fresh and seasonal food, with a high proportion of vegetables, grains, fresh fruit and pulses, principal sources of vitamins, minerals, carbohydrates and fiber, which could play an important role in weight control and in decreasing dietary energy-density.[13,20-21]

The aims of the EVASYON study were: 1) to develop a treatment programme including education on nutrition and physical activity patterns, 2) to implement this programme during one year in overweight/obese Spanish adolescents and 3) to evaluate the efficacy and limitations of the programme. For dissemination and comparative purposes with previous and future studies, detailed information concerning the design, development and evaluation of the dietary intervention of the EVASYON study is provided here.

Methods/design

Experimental design

The EVASYON programme is an interventional study implemented in a cohort of overweight/obese ado-

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):165-176
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Design of the nutritional therapy for overweight and obese Spanish adolescents conducted by registered dieticians; the EVASYON study

M.ª Marqués[1], A. Moleres[2], T. Rendo-Urteaga[2], S. Gómez-Martínez[3], B. Zapatera[3], P. Romero[4], P. de Miguel-Etayo[4], C. Campoy[5], J. Alfredo Martínez[2], C. Azcona-San Julián[6], A. Marcos[3], A. Marti[2], J. Warnberg[3]; for the EVASYON group

[1]Department of Preventive Medicine and Public Health. University of Navarra. Pamplona. Spain. [2]Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology, and Toxicology. University of Navarra. Pamplona. Spain. [3]Department of Metabolism and Nutrition. Institute of Food Science and Technology and Nutrition (ICTAN). Spanish National Research Council (CSIC). Madrid. Spain. [4]GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development) Research Group. EU. Health Science. Department of Physiotherapy and Nursing. School of Health Science. University of Zaragoza. Zaragoza. Spain. [5]Department of Paediatrics. University of Granada. Granada. Spain. [6]Department of Paediatrics. University of Navarra. Pamplona. Spain.

Abstract

Background: **Dietary treatment for obese adolescents should aim to ensure adequate growth and development, by reducing excessive fat mass accumulation, avoiding loss of lean body mass, improving well-being and self-esteem and preventing cyclical weight regain. The aim of this article is to describe the dietary intervention design and the methods used to evaluate nutritional knowledge and behavior in the EVASYON study (Development, implementation and evaluation of the efficacy of a therapeutic programme for overweight/obese adolescents).**

Methods/design: **EVASYON is a multi-centre study conducted in 5 Spanish hospital settings (Granada, Madrid, Pamplona, Santander and Zaragoza), where 204 overweight/obese Spanish adolescents were treated in groups of 9 to 11 subjects over 20 visits. The study was implemented in two stages: an intensive, calorie-restricted period for the first 9 weeks, and an extensive body-weight follow-up period for the last 11 months. A moderate energy intake restriction was applied in the intensive period according to the degree of obesity, on the basis of a balanced diet supplying 50-55% of daily energy as carbohydrates; 30-35% as fats and 10-15% as proteins. In the intensive period, adolescents were prescribed both a fixed full-day meal plan for the first three weeks and a full day meal plan with different food-choices for 6 weeks. Later, adolescents received a flexible meal plan based on food exchanges for the follow-up period until the end of the trial.**

Data on food intake, dietary and meal-related habits and behavior were collected by means of dietary questionnaires. To analyse nutritional knowledge, adolescents were examined regarding nutrient concepts and food

Correspondence: Amelia Marti.
Department of Nutrition and Food Sciencies, Physiology, and Toxicology.
University of Navarra.
Pamplona. Spain.
E-mail: amarti@unav.es

Recibido: 14-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

DISEÑO DE TERAPIA NUTRICIONAL PARA ADOLESCENTES ESPAÑOLES CON SOBREPESO Y OBESIDAD REALIZADO POR DIETISTAS TITULADOS; EL ESTUDIO EVASYON

Resumen

Antecedentes: **El tratamiento dietético para los adolescentes obesos debería asegurar el crecimiento y desarrollo adecuados al reducir la acumulación excesiva de masa grasa, evitar la pérdida de masa magra corporal, mejorar el bienestar y la autoestima y prevenir la ganancia cíclica de peso. El objetivo de este artículo es el de describir el diseño de la intervención dietética y los métodos empleados para evaluar el conocimiento y la conducta nutricionales del estudio EVASYON (Desarrollo, implantación y evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso/obesidad).**

Métodos/diseño: **EVASYON es un estudio multicéntrico realizado en 5 hospitales españoles (Granada, Madrid, Pamplona, Santander y Zaragoza), en el que se trató a 204 adolescentes españoles con sobrepeso/obesidad en grupos de 9 a 11 individuos a lo largo de 20 visitas. El estudio se implantó en dos etapas: un período intensivo de restricción calórica durante las 9 primeras visitas y un período extensivo de seguimiento del peso corporal durante los últimos 11 meses. Se aplicó una restricción moderada de consumo de energía durante el período intensivo en función del grado de obesidad, sobre la base de una dieta equilibrada que aporta el 50-55% de la energía diaria en forma de carbohidratos; 30-35% como grasas y 10-15% como proteínas. En el período intensivo, se prescribió a los adolescentes un régimen de comidas fijo para todo el día durante las 3 primeras semanas y un plan de comidas para todo el día con diferentes opciones durante 6 semanas. Posteriormente, los adolescentes recibieron un régimen de comidas flexible sobre la base de los intercambios de alimentos durante el período de seguimiento hasta el final del ensayo.**

Se recogieron los datos de consumo de alimentos, dietéticos y hábitos relacionados con las comidas mediante cuestionarios de dieta. Para analizar el conocimiento nutricional, se examinó a los adolescentes con respecto a conceptos

items for a healthy diet with the appropriate tools. Participants were given nutritional information with complementary teaching material, which was available on the EVASYON website (www.estudioevasyon.com).

***Discussion:* The dietary intervention of the EVASYON programme with a moderate calorie restriction for a limited period of time could be a good strategy in treating overweight and obese adolescents and that will be tested further. Moreover, combining fixed plan with free-choice menus may help adolescents and their families to make right decisions for every day meals.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:165-176)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5452

Key words: *Adolescence. Multidisciplinary intervention. Nutritional education. EVASYON.*

de nutrición y alimentos concretos para una dieta sana con las herramientas adecuadas. Se proporcionó a los participantes información nutricional con material educativo complementario que estaba disponible en la página web del estudio (www.estudioevasyon.com).

***Discusión:* La intervención dietética del programa EVASYON con una restricción calórica moderada durante un período de tiempo limitado podría ser una buena estrategia para el tratamiento de los adolescentes con sobrepeso y obesidad y se probará más adelante. Además, el combinar el plan fijo con menús de elección libre podría ayudar a los adolescentes y sus familias a tomar las decisiones correctas para las comidas de todos los días.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:165-176)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5452

Palabras clave: *Obesidad. Adolescencia. Intervención multidisciplinar. Educación nutricional. EVASYON.*

Background

Adolescence is a period of the life cycle characterized by important changes in body size and composition as well as in lifestyle habits.[1,2] The prevalence of overweight and obesity among adolescents is dramatically increasing all over the world[3,4,5]. This alarming trend is seen as a burden by public health professionals and government agencies and there is now a clear need to develop well founded standardized interventions to treat overweight/obese adolescents, following evidence-based practice criteria.

The risk of obesity depends on the interaction of genetic predisposition and exposure to obesogenic (environmental) risk factors such as inappropriate eating habits and food choice, poor nutritional knowledge, sedentary behavior and low physical activity, all of which are becoming major social problems in many countries.[6,7,8,9] These etiological factors are associated with clinically important co-morbidities (cardiovascular disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, eating disorders, cancer…) in adult life.[10] It is unlikely that a single-sided intervention can be targeted against all these multi-causal agents. Indeed, lifestyle changes require a high degree of commitment and active participation from adolescents and their relatives. Therefore, parents are central agents for change in the promotion of healthy eating and activity habits and their involvement in the programme is essential for an intervention to be successful.[11,12] A multi-disciplinary approach is necessary with the participation of dieticians, doctors, psychologists and physical activity experts among other professionals as a single team.[13-14]

Interventions that combined behavioral therapy with dietary and physical activity changes are widely used, and appear to be the most successful strategies for improving long-term weight maintenance and health status.[14,15,16] Ideally, dietary treatment for obese children and adolescents should aim to ensure adequate growth and development, by reducing excessive fat mass accumulation, avoiding loss of lean body mass, improving well-being and self-esteem and preventing cyclical weight regain.[13]

Balanced food patterns constitute a model for healthy living, based on foods to eat rather than foods to avoid, and an understanding of suitable weight-control measures.[17] Promoting weekly menus with food variety is also the best defense for avoiding nutritional deficiencies and excess, as well as meeting micronutrient requirements.[1,18] Moreover, meal plans with food exchanges represent a useful tool to encourage adolescents to keep to balanced diets.

The timetable for different meals throughout the day and their calorie distribution are also important issues as ways to improve nutritional education and food behavior in this population. Adolescents tend to have high energy density meals and snacks, therefore an important goal is to reduce calorie content.[19] This practice involves a wide range of fresh and seasonal food, with a high proportion of vegetables, grains, fresh fruit and pulses, principal sources of vitamins, minerals, carbohydrates and fiber, which could play an important role in weight control and in decreasing dietary energy-density.[13,20-21]

The aims of the EVASYON study were: 1) to develop a treatment programme including education on nutrition and physical activity patterns, 2) to implement this programme during one year in overweight/obese Spanish adolescents and 3) to evaluate the efficacy and limitations of the programme. For dissemination and comparative purposes with previous and future studies, detailed information concerning the design, development and evaluation of the dietary intervention of the EVASYON study is provided here.

Methods/design

Experimental design

The EVASYON programme is an interventional study implemented in a cohort of overweight/obese ado-

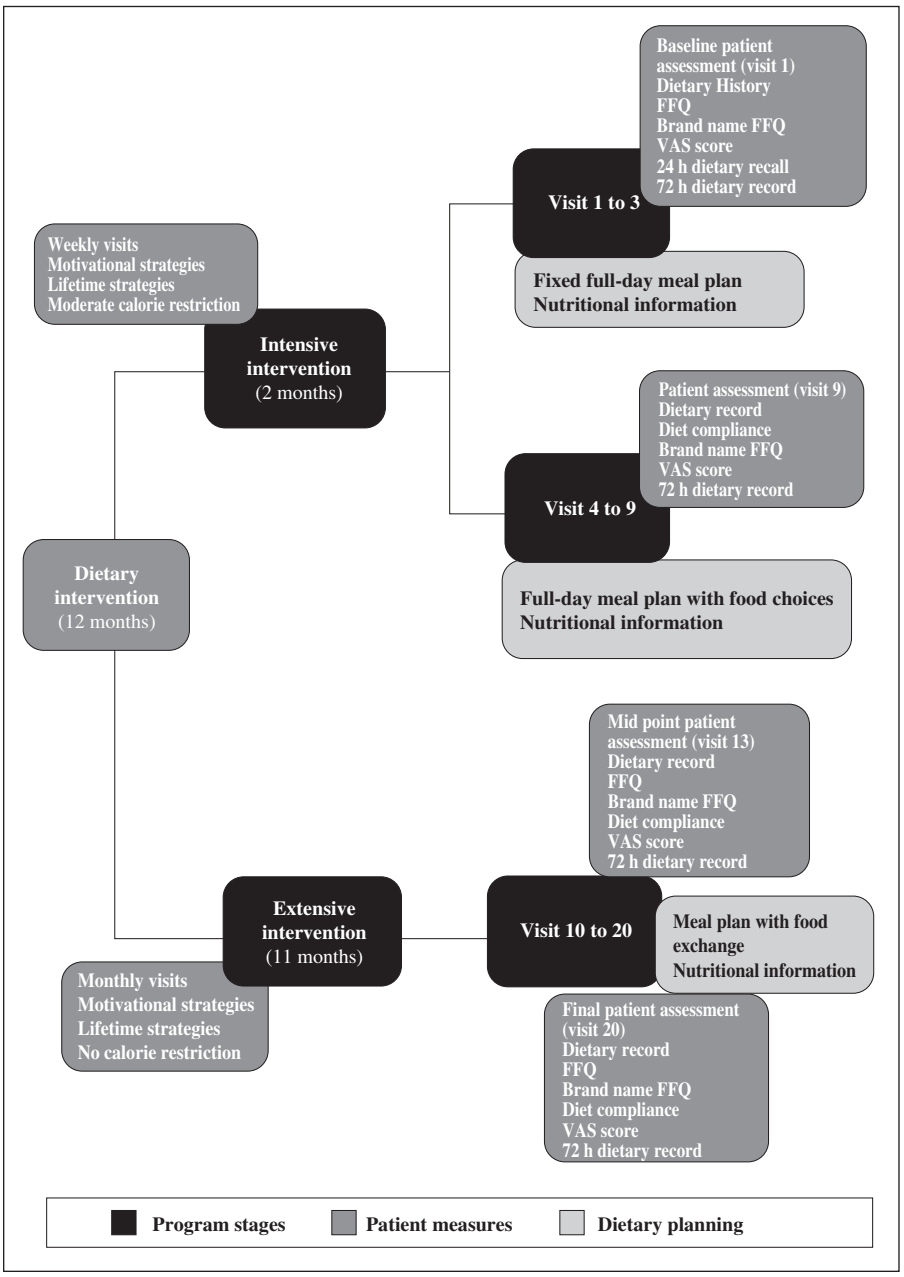


Fig. 1.—EVASYON study design and dietary intervention in the treatment programme. The dietary intervention was carried out over approximately one year including twenty visits within two specific stages: the intensive period (9 visits) with moderate calorie restriction, and the extensive period (11 visits) with no calorie restriction. The dietary planning was different is each stage, and dietary questionnaires were administered at baseline, and in visits 9, 13 and 20, to complete patient assessments.

lescents aged 13 to 16 years as described by Martínez-Gómez et al.[7] The initial treatment programme was conducted in 5 Paediatric hospitals from different cities in Spain (Granada, Madrid, Pamplona, Santander and Zaragoza) in small groups of nine to eleven patients. During the programme period, adolescents made twenty visits over approximately one year, within two specific stages (fig. 1): an intensive intervention period including 9 weekly visits for two months, and the extensive body weight maintenance intervention period including 11 monthly visits. Information on inclusion criteria is given in the work of Martínez-Gómez et al.[7] Written consent to participate was obtained from both parents and adolescents. The complete study protocol was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration (revised in Hong-Kong in 1989, in Edinburgh in 2000 and in Korea in 2008), following the European Community's guidelines for Good Clinical Practice (document EEC 111/3976/88 of July 1990) and current Spanish law regulating clinical research in humans (RD 561/1993 regarding clinical trials). The study was approved by the Ethics Committee of each hospital participating in this project and by the Ethics Committee of the Spanish National Research Council (CSIC). Data obtained during the intervention was confidential and restricted to the participating investigators. Health authorities had full access rights to the database for inspection purposes.

Nutritional therapy and an educational programme on diet and food knowledge, psychological and eating

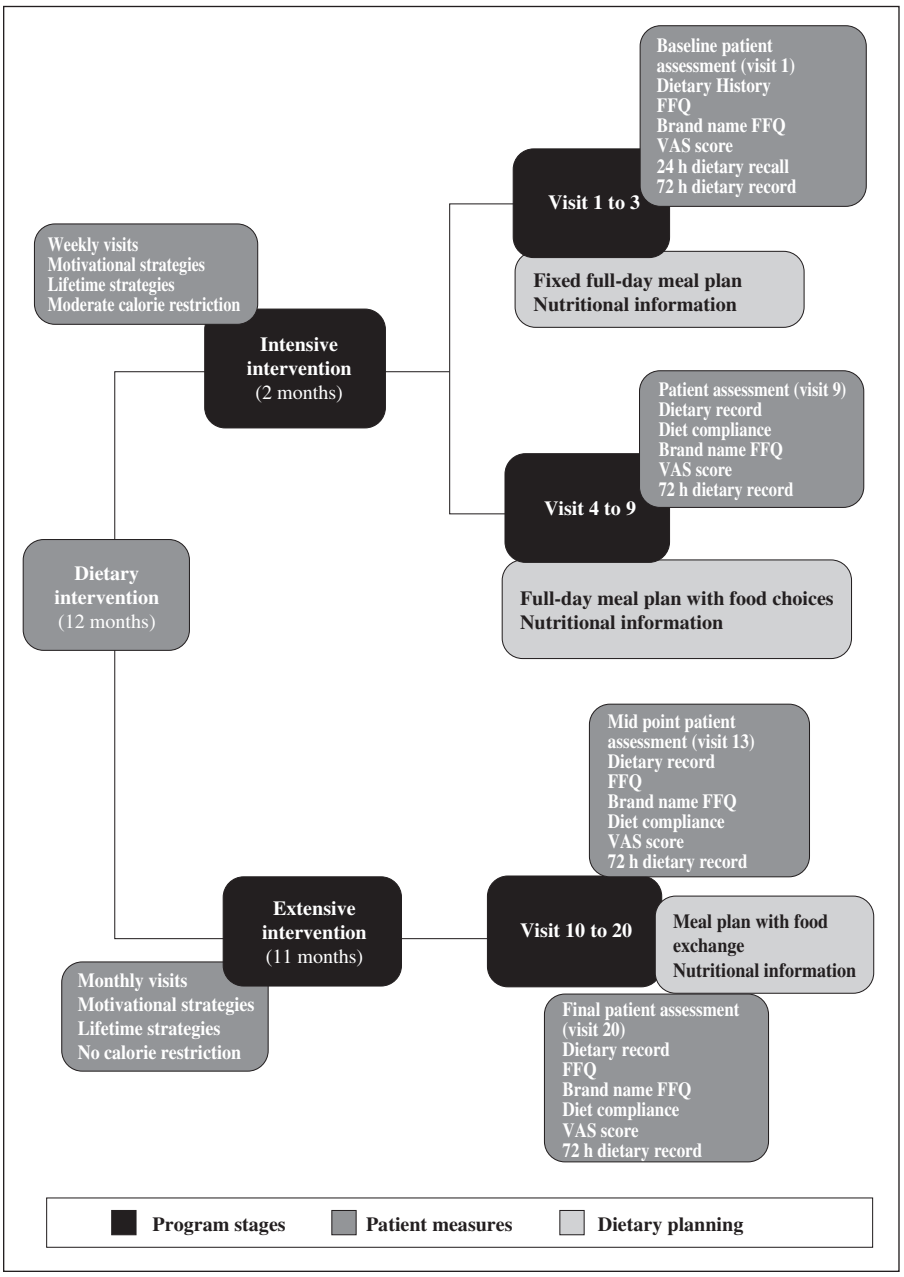


Fig. 1.—EVASYON study design and dietary intervention in the treatment programme. The dietary intervention was carried out over approximately one year including twenty visits within two specific stages: the intensive period (9 visits) with moderate calorie restriction, and the extensive period (11 visits) with no calorie restriction. The dietary planning was different is each stage, and dietary questionnaires were administered at baseline, and in visits 9, 13 and 20, to complete patient assessments.

lescents aged 13 to 16 years as described by Martínez-Gómez et al.[7] The initial treatment programme was conducted in 5 Paediatric hospitals from different cities in Spain (Granada, Madrid, Pamplona, Santander and Zaragoza) in small groups of nine to eleven patients. During the programme period, adolescents made twenty visits over approximately one year, within two specific stages (fig. 1): an intensive intervention period including 9 weekly visits for two months, and the extensive body weight maintenance intervention period including 11 monthly visits. Information on inclusion criteria is given in the work of Martínez-Gómez et al.[7] Written consent to participate was obtained from both parents and adolescents. The complete study protocol was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration (revised in Hong-Kong in 1989, in Edinburgh in 2000 and in Korea in 2008), following the European Community's guidelines for Good Clinical Practice (document EEC 111/3976/88 of July 1990) and current Spanish law regulating clinical research in humans (RD 561/1993 regarding clinical trials). The study was approved by the Ethics Committee of each hospital participating in this project and by the Ethics Committee of the Spanish National Research Council (CSIC). Data obtained during the intervention was confidential and restricted to the participating investigators. Health authorities had full access rights to the database for inspection purposes.

Nutritional therapy and an educational programme on diet and food knowledge, psychological and eating

NAME: DATE: NUMBER:

Date of birth:
Age:
Sex:
Year/School:
Name of father or mother:
Address:
Town /City:
Province:
Postcode:
Telephone:
E-mail:
Weight at birth:

Recent changes in weight:

- How many people live with you?
- Do you usually eat lunch at home or at school?
- If you eat at home, do you eat with your parents or with other adults?
- Who does the cooking?
- Who does the shopping?
- Do you have a microwave, oven or grill?
- Do you eat out at the weekend? And during the week?
- Do you go to fast food restaurants? How often?
- Do your eating habits change at the weekends? YES, NO, Which day?
- Do you have any special daily eating habits?
- What's the first thing you have when you get up?
- Has anything special happened over the last 3 months that's changed your eating habits?
- What do you usually drink during meals?
- Do you usually have second helpings?
- What do you usually eat between meals?
- How frequently do you buy sweets, confectionary or salty snacks?

HABITS

How many meals do you have every day and at what time?
Do you watch TV when you eat?
Do they make you eat food that you don't like?
How long do you take to eat your meals?
When do you feel really hungry?
Do you think you eat healthily?
Do you like cooking for your family?
Do you think you have good healthy eating habits at home?
What do they think in your house about eating? Is getting a healthy diet important or not?
Do you prefer eating on your own or accompanied? Why?
Do you eat on your own in secret? Yes, No. Do you feel bad when you do that?

Additional file 1.—Dietary history model.

Visual scale hungry/full

Date: Time: *Name:* *Number:*

The line for each question must be exactly 10 cm (100 mm) long from 0 to 10. From 0 to more patients should draw in how they feel. The dietician should then measure the score in mm with a ruler.

This test can be done referring to the nearest main meal, lunch or supper from the previous day.

Do you feel hungry? How hungry?

Not at all hungry — Very hungry
0 —————————— 100 mm

Do you feel full? How full?

Not at all full — Absolutely full
0 —————————— 100 mm

Are you satisfied? How satisfied?

Absolutely empty — I couldn't eat a thing
0 —————————— 100 mm

Would you like to eat more? How much more?

Nothing — A lot
0 —————————— 100 mm

Are you thirsty? How thirsty?

Not at all thirsty — I've never been so thirsty
0 —————————— 100 mm

Additional file 2.—Visual Analogue Scale (VAS score).

behavior assessment, physical activity and family involvement, were covered throughout the programme. Nine measurement categories were established: Diet and food habits; physical activity and health-related physical fitness; psychological profile; anthropometry; body composition; haematological profile; biochemistry and metabolic profiles; mineral and vitamin profile; immunological profile and genetic profile. All the parameters in each measurement category, excluding genetic profile, were assessed at least at four points: baseline (visit 1), at the end of the intensive intervention (visit 9), at mid point of the overall intervention (visit 13), and at the end of the EVASYON treatment programme (visit 20).[7]

Measurement of food intake

The EVASYON food and nutrition programme involved trained registered dietitians (RD), professionals who were directly responsible for the dietary and nutrition education programme.

At baseline, participants were personally interviewed by an EVASYON Registered Dietician (RD) to evaluate their meal patterns, appetite, food choices and snacking, with specific dietary questionnaires. A detailed dietary history collected information about the family food-shop organization, usual location for meals during the week and week-ends, meal-related habits before starting the therapy or the personal beliefs about the role of food in the family, among others (Additional file 1). It was important for clinicians and RDs to inquire about specific disordered eating attitudes to assess whether they were likely to increase the risk of further eating disorders or weight gain.[22,23]

Moreover, a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ), previously validated in Spain**,** was administered at the beginning, at six months and at the end of the programme. This tool was used to record usual food frequency consumption according to the standard portion size, energy and nutrient intake, and to detect possible nutritional risks and misbehaviors.[24]

Additionally, a visual analogue scale (VAS score) was used for the measurement of appetite and anxiety-related eating habits[25] (Additional file 2).

After personal interview at visit 1, adolescents and their families received a group session where the RD explained how to complete a 24 h-dietary recall. Pictures of food portion sizes and tables of equivalences

1. Do you usually eat slowly chewing your food properly?
   YES NO
   Do you watch TV when you're eating?
   YES NO
2. Have you eaten out (in a restaurant, pizzeria or fast-food place) one day this week?
   YES NO
3. Have you had breakfast before leaving the house every day this week?
   YES NO
4. Have you had a mid-morning snack every day this week?
   YES NO
   Have you eaten fruit in your mid-morning snack?
   YES NO
5. Have you eaten lunch or dinner on your own one day this week?
   YES NO
6. Have you watched television when you were eating something?
   YES NO
   Can you remember what it was?
7. Have you bought something to eat when you were with friends?
   YES NO
   Can you remember what it was?
8. Do you usually have second helpings when you eat?
   YES NO
   What type of food do you usually have for a second helping?
9. How many times a week do you eat nuts and dried fruit?
   a) Never d) Three times
   b) Once e) Four times
   c) Twice f) More than four times
10. Do you eat at set times? YES NO
    How many times do you eat a day?
    a) Two d) Five
    b) Three e) Six
    c) Four f) More than six
11. Do you usually eat everything that is served on your plate?
    YES NO
    Does it sometimes seem to be a lot of food?
    YES NO

At which meal? a) Breakfast; b) Mid-morning break; c) Lunch; d) Mid-afternoon break; e) Dinner.

Additional file 3.—Dietary record model.

were used to illustrate the size of usual servings. This information helped the participants to fill in the 72 h dietary record. The data were transformed into grams or milliliters and were processed with an "ad hoc" computer programme, using validated food composition tables from Spain.[26,27]

In different patient assessments (visits 1, 9, 13 and 20) other dietary questionnaires were used to survey information on the adherence and challenges to the programme. A specific dietary record explored food habits that could be modified during the therapy (Additional file 3). Also, the survey for compliance with the diet contained two sections. The first part collected information on the food frequency intake of the main food groups, and favorite foods (but supposedly not healthy items) for adolescents such as sweet drinks, alcohol, cakes and fast food. The second part gathered information on meal-related habits and psychological aspects [Additional file 4]. A brand name FFQ and

Part A:

1. Do you have olive oil? Do you know how much you have every day? (including oil used for cooking, meals out, salads, etc)
2. How many portions of vegetables and greens do you have every day?
3. How many pieces of fruit (including fresh fruit juice) do you have every day?
4. How many portions of red meat, hamburgers, sausages and spicy cold meats do you have every day?
5. Do you sometimes eat between meals? What sort of food do you eat then?
6. How many carbonated and/or sugary drinks (soft drinks, sodas, colas, pop, lemonade, etc.) do you have every day?
7. Do you drink any alcohol? How many alcoholic drinks do you have during the weekend?
8. How many portions of legumes do you have a week?
9. How many portions of fish or seafood do you have a week?
10. How many times a week do you eat bought shop cakes (not homemade) and similar sweet products like biscuits, caramel custards, cakes, confectionary etc?
11. Do you prefer to have food like chicken, turkey or rabbit rather than red meat, pork, hamburgers or sausages?

Part B

1. Do you usually eat slowly taking time to chew your food properly? Do you watch TV when you eat?
2. Have you eaten out (in a restaurant, pizzeria or McDonalds) one day this week?
3. Have you had breakfast before leaving the house every day this week?
4. Have you had a mid-morning break every day of the week? Have you had fruit for your mid morning break?
5. Have you eaten lunch or dinner on your own any day this week?
6. Have you watched TV when you were eating? Can you remember what it was?
7. Have you bought something to eat when you were with friends? Can you remember what it was?
8. Do you usually have second helpings? What sort of food do you have second helpings of?
9. How many times have you eaten nuts and dried fruit this week?
10. Do you eat your meals at set times? How many times do you eat a day?
11. Do you usually eat everything that is served onto your plate? Does it sometimes seem too much?

Additional file 4.—Survey for compliance with the diet.

also, the VAS score and the 72 h dietary record were completed in each assessment.

Assessing energy, nutritional requirements and calorie restriction

The International Obesity Task Force (IOTF) body mass index (BMI) cut-off values were used for the diagnosis of overweight and obesity in the adolescents.[28] To determine basal metabolism rate (BMR), Schofield's et al. (1985) equation was used,[29] where the value of 1.3 was assumed as the activity factor to obtain

the total daily energy expenditure (TEE) for most subjects.

The BMI value was normalised to the standard deviation score. The restriction percentage was calculated as follows: If Z = 2-3, the TEE was reduced by 20%; if Z = 3-4, it was reduced by 30%; and if Z > 4, TEE was reduced by 40% and on this basis, a daily calorie restriction range was established. In no case were the diets lower than 1,300 kcal or higher than 2,200 kcal. Furthermore, energy restriction acted as a method to correct the excessive food portions consumed with reference to age, sex and physical activity level. At the end of each dietary period, it was necessary to adjust the equations according to the current body weight and the basal metabolism rate was measured to identify possible shifts in energy consumption/expenditure.[30]

Dietary intervention strategy and exchange list guidelines

The intensive treatment programme with a moderate calorie restriction was divided into two subphases: three weeks (visits1 to 3) consisting of fixed full-day meal plan according to the criteria described above, and the next six weeks (visits 4 to 9) consisting of fixed full-day meal plan with food choices. During the extensive intervention period (visits 10 to 20), the adolescents were assigned to a flexible meal plan with food exchanges, maintaining a balanced diet according to sex and age. Daily energy distribution was based on the school period promoting breakfast and avoiding multiple snack consumption along the day. Therefore, dietary patterns maintained a typical distribution of 3 main meals (breakfast providing 20% of daily calories, lunch with 30-35%, and dinner with 20-25% of daily calories) and 2 snacks (mid-morning 5-10%, and afternoon 10-15% of daily calories).[20,31] The diets were designed in accordance with the proportions of macronutrients recommended by the Food and Nutrition Board of the National Research Council: carbohydrates 50-55% of total daily energy intake (EI) (sugars < 10%); fats 30-35% of EI (10-20% monounsaturated, <10% saturated, 7-10% polyunsaturated); cholesterol < 300 mg /day, and proteins 10-15% of EI.[32]

The initial objective of the intervention was to join both adolescents and their families in the nutritional treatment; therefore, they received an energy-adjusted full-day menu for three weeks, to achieve the established calorie and nutrient objectives. The meal plan specified all daily meals, the type of foods to include with serving sizes (expressed in grams or individual portions), the garnishes, tips for healthy cooking, and daily bread and oil servings (table I).

The second meal plan used in EVASYON programme consisted of full-day menus with food choices structured similarly to the diets used before, but specifying the main food group and the serving size, and with the possibility to choose from a list of specific foods. In this context, the meal plans became an easy tool for the family to acquire a degree of self-sufficiency selecting healthy foods and to develop healthy habits for making good decisions for the family's well-being (table II).

Table I
Example of one-day detailed meal plan (1,700 kcal) in the first three weeks of the intensive intervention

	Day 1
Breakfast	1 bowl semi-skimmed milk 2 small slices bread with natural tomato + 15 g ham 125 g kiwi
Mid-morning snack	150 g pear 30 g cereal bar
Lunch	200 g courgette purée (150 g courgette + 50 g onion + 80 g potato) 90 g grilled turkey + 100 g grilled green asparagus 30 g bread Low-fat yoghurt
Afternoon snack	175 g orange 3 pieces Melba toast + 30 g low fat cheese
Dinner	200 g mixed salad Plain omelette (1 egg) + 30g tin natural tuna 30 g bread 100 g banana
Others	Oil: 30 g/day (3 tbsp.)

The next step in the extensive body-weight maintenance programme was the full-day meal plan with exchanges. The exchange lists system used in the EVASYON study was based on the unification of nutrients (carbohydrates, proteins and lipids) and calories taking into account normal Spanish foods and serving sizes.[33] The serving sizes of listed food items corresponded to an average of the amount of calories, carbohydrates, proteins and fats supplied, thus, any selection within a food group covered the same energy and macronutrient content.[34] Based on the daily established energy requirements per person, the number of exchanges for each food group was quantified, following the dietary guidelines of food consumption in Spain.[35] This method helped professionals generate uniformity in exchange conversions for recipes and food labels, in order to adapt family and personal food habits. On this basis, meals described the main food groups to be included, and each group was broken down into a list of foods with appropriately exchangeable food-portions (servings expressed in grams and home measures). This system gave flexibility and diversity to the diet and the family became responsible for programming the weekly menu by applying the acquired knowledge[36] (table III).

Table II
Example of one-day meal plan (1,700 kcal) with food choices during weeks 4 to 9 of intensive intervention

	Day 1	*Food groups*		
Breakfast	Milk Cereal + 15 g Ham Fruit	Cereal	Breakfast and mid-morning snack	30 g cereals 2 slices bread 45 g bread (normal or whole-grain) 4 pieces Melba toast 4 Marie biscuits
Mid-morning snack	Fruit Cereal		Afternoon snack	20 g cereals/1 cereal bar 1 sliced bread 30 g bread (normal or whole-grain) 3 pieces Melba toast 3 Marie biscuits
Lunch	200 g vegetable purée (with 80 g potato) 90 g white meat + 100 g vegetables 30 g bread yoghurt	Dairy products	1 glass of semi-skimmed milk 1 low-fat yoghurt (natural, flavoured, with fruit…)	
		Vegetables	Cooked vegetables: borage, artichoke, green beans, vegetable stew, chards, spinach, courgettes, auberginies, mushrooms, peppers (grilled or sautéed). Raw vegetables: lettuce, chicory, escarole, asparagus, natural tomato, carrot, beetroot, celery….	
Afternoon snack	Fruit Cereal + 30 g low-fat cheese	White fish	Hake, grouper, sole, young hake, halibut, gilthead, bream, sea bass, trout, codfish, conger, cuttlefish, prawns.	
Dinner	200 g varied salad 1 egg + 30 g tin natural tuna 30 g bread Fruit	Pulses and starches	Lentils, beans, chickpeas, peas, broad beans, soya beans. Baked, boiled or micro-waved potato.	
		Egg	Omelette, hard-boiled egg, scrambled eggs, poached egg	
		White meat	Chicken, turkey, rabbit , partridge, quail	
Others: Oil	Oil: 30 g/day (3 tbsp)	Cold meat	Boiled ham, turkey breast or lean cured ham.	

Assessing nutritional knowledge

The understanding of the environmental influences, parents' habits, health concerns and the association within nutritional knowledge and food choices, is relevant to develop effective youth obesity prevention strategies.[36,37,38] At baseline, the EVASYON adolescents were requested to complete information about basic nutrition concepts, healthy eating and the relationship between several foods items and the corresponding food group to analyse their nutritional knowledge and food preferences (Additional file 5).

Nutritional assessment and educational materials

The intensive programme included weekly in-person visits with the RD to control the understanding and the fulfillment of the dietetic patterns and lifestyles, to answer possible doubts and to motivate the participants with the previously one-week established objectives. After this, group sessions took place, where the RD emphasized dietary knowledge, teaching of behavioural-change techniques and motivational, life and time management strategies, as well as the importance of the compliance with healthy habits and family support.

Educational materials were developed for EVASYON study to support the dietary treatment targets, such as the childhood food guide pyramid, pictures of portion-sizes, cooking techniques, basic concepts for planning healthy menus, etc., which were available on the EVASYON webpage.[39] Similarly, all the incidences and changes related to lifestyle were recorded in a notebook of guidance to be reviewed by the RD in the next interview. A practical guide with recommendations for controlling body weight was handed out to families.

During the extensive body-weight maintenance period, adolescents attended monthly in person follow-up visits with the RD. They and their families received group sessions on different aspects such as diet, physical activity, healthy habits and weight maintenance skills, how to engage in healthy weight control behaviors and relapse prevention. Objectives were planned to be accomplished on a one-month basis. Other studies have reported successful results following these strategies.[40]

Table III
Example of a meal plan (1,700 kcal) with food exchanges for the extensive intervention

	Food	*Quantity*	*Portion*
Breakfast	*Dairy products*	*Choose one among:* 240 g semi-skimmed milk 250 g low-fat Yoghurt	 1 bowl 2 units
	Cereals	*Choose one between:* 45 g bread (normal/sliced) 37 g Melba toast 22 g Marie biscuits 30 g cereals/cereal bar	 1 big slice bread or 2 small 4 units 3-4 units 3 tbsp
	Fruit	*Choose one among:* 175 g orange, peach, strawberries 150 g apricot, tangerine, pear 125 g kiwi, apple, pineapple. 75 g banana	 1 small unit/medium-sized
Mid-mornink snack	*Fruit*	*Choose one among:* 175 g orange, peach, strawberries 150 g apricot, tangerine, pear 125 g kiwi, apple, pineapple 75 g banana	 1 small unit/medium-sized
	Cereals	*Choose one among:* 45 g bread (normal/slice) 37 g Melba toast 22 g Marie biscuits 30 g cereals/cereal bar	 1 big slice 4 units 3-4 units
	Protein	*Choose one among:* 15 g boiled or cured ham 15 g semi-fat cheese or 30 g low-fat white cheese	 1 slice 1 small portion
Afternoon snack	*Cereals*	*Choose one among:* 30 g bread (normal/slice) 25 g Melba toast 15 g Marie biscuits 20 g cereals/cereal bar	 1 medium-sized slice 3 units 2-3 units 2 tbsp
	Dairy products	*Choose one among:* 125 g low-fat yoghurt 120 g semi-skimmed milk	 1 unit 1 small glass
	Protein	*Choose one among:* 15 g boiled or cured ham 15 g semi-fat cheese or 30 g low-fat white cheese	 1 slice 1 small portion

Table III *(cont.)*
Example of a meal plan (1,700 kcal) with food exchanges for the extensive intervention

Food	*Quantity*	*Portion*
First course: *choose one among*		
Vegetables	200 g raw or 240 g boiled (green beans, cauliflower, leeks, natural tomato, courgettes, lettuce, pepper, chard, thistle…) + 80 g raw or 90 g boiled potato	1 medium-sized plate (the potato reduces by 30 g the total amount of bread)
Cereals	*Choose one among:* 50 g uncooked or 175 g boiled pasta 50 g uncooked or 140 g boiled rice 200 g raw or 225 g boiled potato	1 medium-sized plate
Second course: *choose one among:*		
Protein	**Lunch** *Choose one among:* 120 g raw or 105 g cooked white or oily fish. 90 g raw or 70 g cooked lean meat (chicken, turkey, veal, rabbit, pork loin)	
	Dinner *Choose one among:* 80 g raw or 70 g cooked white or oily fish 60 g raw or 45 g cooked lean meat 60 g egg + 30 g ham or 40 g tin natural tuna 120 g low-fat fresh cheese or 60 g reduced-fat cheese (Cottage cheese, fromage frais, Quark, Spanish Burgos and Manchego, cheese triangles, Roquefort…) 60 g boiled or cured ham 30 g ham + 30 g reduced-fat cheese or 60 g fresh cheese + 30 g ham	1 unit + 1 ½ slices 2 medium-sized slices 2 small portions 3 fine slices
*Pulses** (Choose 1 dish of vegetable for first dish)	90 g uncooked or 225 g boiled: beans, chickpeas, lentils or 60 g uncooked legumes + 30 g ham 300 g uncooked or 360 g boiled fresh peas or 200 g raw + 30 g ham	1 big plate
*Garnish** (when the first course is cereal)	100 g raw or 120 g boiled vegetables	1 small plate
Others		
Bread (Distribute between lunch and dinner)	60 g bread or 30 g (when vegetable + potato are eaten)	2 medium-sized slices
Olive oil	Total day: 30 g	3 tbsp
Dessert: *Choose one among:*		
Dairy products	*Choose one among:* 125 g low-fat yoghurt 120 g semi-skimmed milk	1 unit 1 small glass
Fruit	*Choose one among:* 175 g orange, peach, strawberries 150 g apricot, tangerine, pear 125 g kiwi, apple, pineapple 75 g banana	1 small unit or medium-sized

Discussion

The EVASYON study is a multidisciplinary and multicentre programme for overweight/obese adolescents that involved the management of dietary habits, physical activity and psychological profiles, in order to lower adiposity and prevent the development of chronic adult disease related to obesity such as diabetes, hypertension, and metabolic syndrome.

The EVASYON nutritional programme was monitored by RDs as practitioners qualified to implement and evaluate nutritional assistance programmes targeted at improving the nutritional status of the population.[41] These professionals were previously trained

Classify the following foods into main food groups (cereals, vegetables, fruits, dairy products, meat, fish, pulses, dry fruits, cold meats, fats, pastries, sweets):

Lentils	Rice	Chard	Carrots
Banana	Green beans	Sardine	Leek
Chickpeas	Sole	Kiwi	Cauliflower
Sponge cake	Cookies	Chicken	Cabbage
Olive oil	Veal	Lettuce and tomato	Macaroni
French Omelette	Pork loin	Beef liver	Yogurt
Rabbit	Orange	Noodle soup	Pear
Sirloin steak	Milk	Apple	Beans
Boiled ham	Courgette	Grapefruit	Pineapple juice
Nuts	Cured ham	Sliced bread	Strawberries
Marmalade	Butter	Sugar	Borage
Cheese	Croissant	White bread	Hazelnuts
Peanuts	Lemon	Salmon	Potatoes
Hake	Spinach	Crème caramel	Cardoon

Which three do you like best?

Which three do you like least?

Do you know what the following are: *Proteins, Carbohydrates, Lipids, Vitamins and Minerals?* (Explain them briefly).

How would you define the term *Balanced Diet?*

Additional file 5.—Nutritional Knowledge survey.

according to the work plan of the project with specific workshops and seminars, in order to reduce inter-individual (inter-centre) variations. Moreover, the teaching material and protocols for the different worksheets of the project were available for all centers through a continuously updated website.[39]

Many different approaches and therapies have been proposed for weight loss treatment in obese and overweight children.[15,42,43,44] Unbalanced hypocaloric diets or very low calorie diets probably lack essential vitamins and minerals and should not be recommended during the period of growth.

Programmes including moderate calorie restriction and physical exercise have achieved better results than diet only, showing decreases in total body fat mass, and cardiovascular risk factors, maintaining total body fat-free mass, as well as improving insulin sensitivity and lipid profile, such as an increase of high density lipoprotein cholesterol fraction (HDL-c) levels.[16,43,45,46,47,48] The magnitude of the energy restriction together with the duration of the trial are always a challenge, but more especially in this population group. In adolescents, energy requirement and micronutrient intake are critical issues for appropriate growth and development.[33] Our strategy consisted of a moderate calorie restriction for a limited period of time (9 weeks) followed by a maintenance period with a balanced non calorie-restricted diet. In the literature, trials with obese adolescents used different calorie restriction ranges varying from 600 kcal/day to 1,800 kcal/day.[15,43,49,50] In the current study, a supply of total energy between 1,300 kcal/day and 2,200 kcal/day for participants was indicated according to the degree of obesity.

It is important to mention that breakfast apparently provides considerable protection for future obesity in adulthood.[51] We strongly recommended three food groups (dairy products, cereals and fruit) to be included in menus.[33,52] Semi-skimmed milk, low fat yoghurts and fresh cheese were also recommended as healthy choices to cover the daily needs of calcium, and contribute to the protein content of the diet.[20]

Moreover, over the last few years, the type of dietary fat has been receiving more attention regarding its association with obesity and its co-morbidities. Participants were advised by RDs to remove meat fat before cooking, reduce cold meats, and margarines, shortenings, pastries and industrial cakes which contain saturated and hydrogenated fats.[20,33]

Due to the large evidence on the protective effect of olive oil on body weight and lipid control,[53,54] olive oil was recommended as the principal fat source for cooking and dressing meals. To complete the daily nutrient requirements with healthy foods, common choices presented in menus for dinner were vegetables and salads, soups, cereals, eggs, fish and lean meats while for dessert fresh fruit or yoghurt were encouraged.

Furthermore, observational data support that consuming large portions of energy-dense foods could play a role in the etiology of obesity.[6,55] A reduction in the consumption of canned juices and soft drinks containing excess sugar and additives, meat servings, eating away from home, and portion size[33,56] should be

encouraged together with increased consumption of moisture-rich foods such as fruits and vegetables, legumes, fish and cereals. These messages seem to be effective in preventing weight gain and promoting weight loss.[6,44,55,57]

In conclusion, the dietary intervention of the EVASYON programme was developed to improve nutritional education in order to achieve food behavior modification. A moderate calorie restriction for a limited period of time seems to be a good strategy in treating overweight/obese adolescent since it is crucial to maintain their appropriate growth and development. Moreover, combining fixed plan with free-choice menus helps adolescent and their families make the right decisions for every day meals.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests'.

Authors' contributions

MM and AdM contributed equally to this work. AsM, AmM and CC designed the study and obtained funding. The RDs MM, TR, BZ, PR and PM intensively participated in the dietary intervention study. All authors provided insight into the study design and contributed to the drafts and approved the final version.

Acknowledgements and Funding

The work was completed with the funding from Spanish Ministry of Health and Consumption (Carlos III Institute of Health. FIS. Grant PI 051080, PI 051579). AdM was supported by a grant from the Departamento de Educación del Gobierno de Navarra.

Our research work received the award from AESAN (Spanish Agency for Food Security and Nutrition) from the Spanish Ministry of Health and Consumption for the best applied research project in 2009.

We gratefully acknowledge all adolescent participants and their families who participated in the study. The careful reading of the final English version of the manuscript by Edwards M. (University of Malaga) is sincerely appreciated.

References

1. Madruga D, Pedrón C. Alimentación del adolescente. In Protocolos diagnósticos y terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición en pediatría. Volume 5. Section: nutrition. Chapter 1. Edited by Asociación Española de Pediatría; 2002: 303-310.
2. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarría A, Bueno M. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl. 3): S54-58.
3. Sekhobo JP, Edmunds LS, Reynolds DK, Dalenius K, Sharma A. Trends in prevalence of obesity and overweight among children enrolled in the New York State WIC program, 2002-2007. *Public Health Rep* 2010; 125: 218-224.
4. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A, Marcos A, Bueno M; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.
5. Wang Y, Lobstein T: Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11-25.
6. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Marti A; GENOI Members. Predictor factors for childhood obesity in a Spanish case-control study. *Nutrition* 2007; 23: 379-384.
7. Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, Puertollano MA, Nova E, Wärnberg J, Veiga OL, Martí A, Campoy C, Garagorri JM, Azcona C, Vaquero MP, Redondo-Figuero C, Delgado M, Martínez JA, Garcia-Fuentes M, Moreno LA, Marcos A; EVASYON Study Group. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. *BMC Public Health* 2009; 9: 414.
8. Freedman MR, Alvarez KP. Early childhood feeding: assessing knowledge, attitude, and practices of multi-ethnic child-care providers. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 447-451.
9. Ochoa MC, Azcona C, Biebermann H, Brumm H, Razquin C, Wermter AK, Martínez JA, Hebebrand J, Hinney A, Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Patiño A, Chueca M, Oyarzabal M, Pelach R; Grupo de Estudio Navarro de la Obesidad Infantil (GENOI). A novel mutation Thr162Arg of the melanocortin 4 receptor gene in a Spanish children and adolescent population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 652-658.
10. Moreno LA, González-Gross M, Kersting M, Molnár D, de Henauw S, Beghin L, Sjöström M, Hagströmer M, Manios Y, Gilbert CC, Ortega FB, Dallongeville J, Arcella D, Wärnberg J, Hallberg M, Fredriksson H, Maes L, Widhalm K, Kafatos AG, Marcos A; HELENA Study Group. Assessing, understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2008; 11: 288-299.
11. Schwartz RP, Hamre R, Dietz WH, Wasserman RC, Slora EJ, Myers EF, Sullivan S, Rockett H, Thoma KA, Dumitru G, Resnicow KA. Office-based motivational interviewing to prevent childhood obesity: a feasibility study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007, 161:495-501.
12. Slater A, Bowen J, Corsini N, Gardner C, Golley R, Noakes M. Understanding parent concerns about children's diet, activity and weight status: an important step towards effective obesity prevention interventions. *Public Health Nutr* 2009; 27: 1-8.
13. Moreno LA, Ochoa MC, Wärnberg J, Marti A, Martínez JA, Marcos A. Treatment of obesity in children and adolescents. How nutrition can work? *Int J Pediatr Obes* 2008; 3 (Suppl. 1): 72-77.
14. Nowicka P. Dietitians and exercise professionals in a childhood obesity treatment team. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 23-29.
15. Dao HH, Frelut ML, Oberlin F, Peres G, Bourgeois P, Navarro J. Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on body composition in obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 290-299.
16. Elloumi M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1487-1493.
17. Nowak M. The weight-conscious adolescent: body image, food intake, and weight-related behavior. *J Adolesc Health* 1998; 3: 389-398.
18. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD): Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española. Pamplona: EUNSA, Astrolabio Salud; 2010.

19. Mendoza JA, Watson K, Cullen KW. Change in dietary energy density after implementation of the Texas Public School Nutrition Policy. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 434-440.
20. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Ministerio de Sanidad y Consumo: La Alimentación de tus hijos. In: Nutrición saludable de la infancia a la adolescencia. Estrategia NAOS. Madrid; 2005.
21. Wärnberg J, Ruiz JR, Ortega FB, Romeo J, Gónzalez-Gross M, Moreno LA, García-Fuentes M, Gómez S, Nova E, Díaz LE, Marcos A and AVENA Group. AVENA study. (Food and Nutritional Evaluation in Adolescents). Results obtained 2003-2006. *Pediatr Integral* 2006; (Suppl. 1): 50-55.
22. Goldschmidt AB, Aspen VP, Sinton MM, Tanofsky-Kraff M, Wilfley DE. Disordered eating attitudes and behaviors in overweight youth. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 257-264.
23. Neumark-Sztainer D, Falkner N, Story M, Perry C, Hannan PJ, Mulert S. Weight-teasing among adolescents: correlations with weight status and disordered eating behaviors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 123-131.
24. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of food frequency questionnaire in Spain. I*nt J Epidemiol* 1993; 22: 512-519.
25. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal Studies. International *Journal of Obesity* 2000; 24: 38-48.
26. Mataix J. Tabla de composición de alimentos. 4th edition. Spain: University of Granada; 2003.
27. Moreiras O. Tablas de composición de alimentos. 7th edition. Spain: Ediciones Pirámide; 2003.
28. 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.
29. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 1): 5-41.
30. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Fleta J. Wärnberg, Ruiz J, Sarría A, Marcos A, Bueno M, and the AVENA Study Group. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 191-196.
31. Ballabriga A, Carrascosa A: Nutrición en la infancia y adolescencia. 3th edition. Madrid: Ergon; 2006.
32. National Research Council. Food and Nutrition Board: Recommended Dietary Allowances (Dietary Reference Intakes). 10ª ed. Washington DC: National Academy Press; 1989.
33. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria: Guía de la alimentación saludable. Everest, S.A; 2005.
34. Russolillo G, Astiasarán I, Martínez JA: Protocolo de Intervención dietética en la obesidad. Cursos de postgrado a distancia sobre nutrición y salud. Pamplona: University of Navarra; 1999.
35. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria: Guías alimentarias para la población española. 2nd edition. Madrid; 2004.
36. Story M, Neumark-Sztainer D, French S. Individual and environmental influences on adolescents eating behaviours. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (Suppl. 1): 40-51.
37. Slater A, Bowen J, Corsini N, Gardner C, Golley R, Noakes M. Understanding parent concerns about children's diet, activity and weight status: an important step towards effective obesity prevention interventions. *Public Health Nutr* 2009; 27: 1-8.
38. Moreno LA, González-Gross M, Kersting M, Molnár D, de Henauw S, Beghin L, Sjöström M, Hagströmer M, Manios Y, Gilbert CC, Ortega FB, Dallongeville J, Arcella D, Wärnberg J, Hallberg M, Fredriksson H, Maes L, Widhalm K, Kafatos AG, Marcos A; HELENA Study Group. Assessing, understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2008; 11: 288-299.
39. EVASYON webpage [http://www.estudioevasyon.com/]
40. Boutelle KN, Libbey H, Neumark-Sztainer D, Story M. Weight control strategies of overweight adolescents who successfully lost weight. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 2029-2035.
41. Stang J, Bayerl CT. Position of the American Dietetic Association: child and adolescent nutrition assistance programs. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 791-799.
42. Williams CL, Strobino BA, Brotanek J. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr* 2007; 58: 217-230.
43. Parente EB, Guazzelli I, Ribeiro MM, Silva AG, Halpern A, Villares SM. Obese children lipid profile: effects of hypocaloric diet and aerobic physical exercise. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 499-504.
44. Muralles Hazbun O, Azcona C, Martínez JA, Marti A. Management of overweight and obesity in adolescents: an integral lifestyle approach. *Actividad Dietética* 2009; 13: 153-160.
45. Figueroa Colon R, Mayo MS, Aldridge RA, Winder T, Weinsier RL. Body composition changes in Caucasian and African American children and adolescents with obesity using dual-energy X-ray absorptiometry measurements after a 10-week weight loss program. *Obes Res* 1998; 6: 326-331.
46. Sothern MS, Loftin M, Suskind RM, Udall JN Jr, Blecker U. The impact of significant weight loss on resting energy expenditure in obese youth. *J Investig Med* 1999; 47: 222-226.
47. Ben Ounis O, Elloumi M, Ben Chiekh I, Zbidi A, Amri M, Lac G, Tabka Z. Effects of two-month physical-endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. *Diabetes Metab* 2008; 34: 595-600.
48. TODAY Study Group. Design of a family-based lifestyle intervention for youth with type 2 diabetes: the TODAY study. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 217-226.
49. Iannuzzi A, Licenziati MR, Vacca M, De Marco D, Cinquegrana G, Laccetti M, Bresciani A, Covetti G, Iannuzzo G, Rubba P, Parillo M. Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children. *Heart Vessels* 2009; 24: 419-424.
50. Gately PJ, Cooke CB, Butterly RJ, Mackreth P, Carroll S. The effects of a children's summer camp programme on weight loss, with a 10 month follow-up. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1445-1452.
51. Merten MJ, Williams AL, Shriver LH. Breakfast consumption in adolescence and young adulthood: parental presence, community context, and obesity. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1384-1391.
52. Hidalgo I, Aranceta J. Alimentación en la adolescencia. In: Manual práctico de Nutrición en pediatría. Edited by Ergon. Madrid; 2007: 107-120.
53. 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: 215-221.
54. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, Corella D, Fiol M, Gomez-Gracia E, Aros F, Ros E, Ruíz-Gutierrez V, Iglesias P, Conde-Herrera M, Martinez-Gonzalez MA. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1134-1144.
55. Rolls BJ. Plenary Lecture 1: Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 70-79.
56. Fiorito LM, Marini M, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Birch LL: Girls' Early Sweetened Carbonated Beverage Intake Predicts Different Patterns of Beverage and Nutrient Intake across Childhood and Adolescence. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 543-550.
57. Gillis LJ, Bar-Or O. Food away from home, sugar-sweetened drink consumption and juvenile obesity. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 539-545.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):177-184
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España)

E. González Jiménez[1], M.ª J. Aguilar Cordero[1], C. J. García García[2], P. García López[3], J. Álvarez Ferre[4], C. A. Padilla López[4] y E. Ocete Hita[5]

[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 I. O. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. [4]Grupo PAI de Investigación CTS-367. Junta de Andalucía. [5]Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

La literatura científica existente plantea la necesidad de entender la conducta alimentaria como un proceso cíclico e interactivo, según el cual los hábitos y la conducta alimentaria de los padres llevan a sus hijos a desarrollar estrategias especificas de alimentación, esto es, a la definición de conductas alimentarias propias, lo que tendrá su reflejo en los indicadores nutricionales del niño. Los objetivos de este estudio han sido verificar la existencia de una asociación significativa entre el nivel educativo de los padres y el estado nutricional de sus hijos, comprobar si existe una relación directa entre el estado nutricional de los hijos y quién es la persona que elabora el menú familiar y determinar el posible vínculo entre el estado nutricional de los hijos y el tiempo que éstos dedican a la práctica del ocio sedentario. La población de estudio estuvo constituida por 718 niños y adolescentes escolares de entre 9 y 17 años de edad, pertenecientes todos ellos a trece centros educativos públicos y privados de la ciudad de Granada y de su provincia. Se trata de un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en el que se llevó a cabo una valoración del estado nutricional de toda la población de alumnos correspondientes a trece centros educativos. Mediante el uso de técnicas de antropometría se valoraron las variables peso, talla y, con ello, el índice de masa corporal.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:177-184)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5424

Palabras clave: *Entorno familiar. Sobrepeso y obesidad en el niño y en el adolescente.*

INFLUENCE OF FAMILY ENVIRONMENT OF THE DEVELOPMENT OF OBESITY AND OVERWEIGHT IN A POPULATION OF SCHOOL CHILDREN IN GRANADA (SPAIN)

Abstract

According to recent research, eating behaviour should be understand as a cyclical and interactive process in which parental eating habits cause children to develop specific eating strategies as well as their own eating habits. Needless to say, this interactive process is reflected and has a direct impact on the nutritional indicators of the children in a family. The objectives of this study were the following: (i) to verify the existence of a significant association between the educational level of parents and the nutritional state of children in the same family; (ii) to discover if there is a direct relation between the nutritional state of children and the person that decides the menu and/or prepares family meals; (iii) to determine if there is a link between the nutritional state of children and the time that they spend on sedentary leisure activities. The sample population was composed of 718 school children and adolescents, 9-17 years of age, who A descriptive, transversal, and multicentric study was performed that evaluated the nutritional state of the entire sample by using anthropometric techniques to assess weight, height, and body mass index.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:177-184)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5424

Key words: *Family environment. Overweight and obesity in children and adolescents.*

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: 26-VII-2011.
Aceptado: 8-VIII-2011.

Introducción

El modo de alimentarse, las preferencias y el rechazo hacia determinados alimentos se encuentran fuertemente condicionados durante la etapa infantil por el contexto familiar, puesto que es en este período cuando se adoptan la mayoría de los hábitos y prácticas alimentarias[1]. En la infancia, es la madre la principal responsable de la transmisión a los hijos de unas pautas alimentarias saludables y que pueden prevenir enfermedades relacionadas con la alimentación, como la obesidad[2,3].

Y es que se sabe que un factor de vital importancia en la adopción de hábitos alimentarios poco saludables, y por ello en la aparición de sobrepeso y obesidad entre la población infantil, es el nivel educativo de los progenitores, especialmente de la madre[4]. Son numerosos los estudios que confirman la existencia de una relación significativa entre el bajo nivel cultural de los padres y un estado nutricional inadecuado de sus hijos[5,6]. De acuerdo con esos trabajos, los progenitores influyen en el contexto alimentario infantil con modelos, a menudo, permisivos con la elección de la alimentación de sus hijos y en aspectos tales como el tipo, la calidad, la cantidad y los horarios en que se lleva a cabo[7]. Esta circunstancia parece verse influida por la disponibilidad de alimentos de elevado contenido calórico en el hogar, por ciertas tradiciones familiares y por la publicidad en los medios de comunicación, que fomenta el consumo de alimentos poco saludables. Incluso, en no pocos casos, transmitiendo información y conceptos nutricionales erróneos[8,9].

Otro factor presumiblemente implicado en el empeoramiento del estado nutricional de los menores tiene que ver con quién es la persona encargada de elaborar el diario menú familiar[10]. Algunos estudios al respecto indican que el estado nutricional de los menores empeora cuando no es la madre la persona responsable de programar y elaborar la comida familiar, que queda en muchos casos en manos de la abuela, el padre o una empleada doméstica. No obstante, serían necesarios más estudios que confirmen esta cuestión[11].

El contexto social actual en el que se desenvuelve la familia moderna, da lugar a que los planes sobre la alimentación sean discutidas y negociadas frecuentemente entre padres e hijos, por lo que las decisiones finales, en muchos casos, se ven condicionadas por la insistencia, cuando no por la manipulación de los menores[12,13]. Se ha sugerido que esta forma democrática de funcionamiento familiar viene determinada por el estatus laboral de los progenitores y por el poco tiempo que están en casa[14]. En ese sentido, otros factores presuntamente implicados en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad entre los menores sería el hecho de si la familia come o no junta a diario y al tiempo que los padres pasan fuera del hogar por motivos de trabajo[15,16]. Así pues, se ha propuesto que los chicos que comen solos poseen un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, frente a los que comen en compañía de su familia[17].

Objetivos

Los objetivos propuestos a alcanzar con el desarrollo de este estudio han sido los siguientes:

- Verificar la existencia de una asociación significativa entre el nivel educativo de los padres y el estado nutricional de sus hijos.
- Comprobar si existe una relación directa entre el estado nutricional de los hijos y quién es la persona que elabora el menú familiar.
- Determinar el posible vínculo entre el estado nutricional de los hijos y el tiempo que éstos dedican a la práctica del ocio sedentario.

Muestra

La población de estudio estuvo constituida por 718 niños y adolescentes escolares de entre 9 y 17 años de edad, pertenecientes todos ellos a trece centros educativos públicos y privados de la ciudad de Granada y de su provincia.

Metodología

Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en el que se llevó a cabo una valoración del estado nutricional de toda la población de alumnos correspondientes a trece centros educativos. Mediante el uso de técnicas de antropometría se valoraron las variables peso, talla y, con ello, el índice de masa corporal; se efectuaron según edad y sexo y se tomaron como referencia los estándares de Cole y cols. (2000)[18]. También fueron valorados seis pliegues cutáneos (pliegue tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco, pliegue del muslo y de la pantorrilla) así como cuatro perímetros corporales, esto es, de la cintura, de la cadera, del brazo y del muslo.

Por otra parte, y con objeto de analizar la influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad entre la población de alumnos, se hizo uso de un cuestionario específicamente elaborado por el equipo investigador en el que, no sólo se recogía información relativa a aspectos de su entorno familiar, sino también a la frecuencia de consumo de determinados alimentos y a la práctica de alguna actividad física.

Resultados

Con respecto a la variable nivel educativo de los padres y su relación con el estado nutricional de sus hijos, se encontró una asociación leve, aunque estadísticamente significativa ($p < 0,041$), entre el nivel de estudios del padre y las puntuaciones en el índice de masa corporal de sus hijos. De ese modo, en la figura 1 se observa que a medida que aumenta el nivel educa-

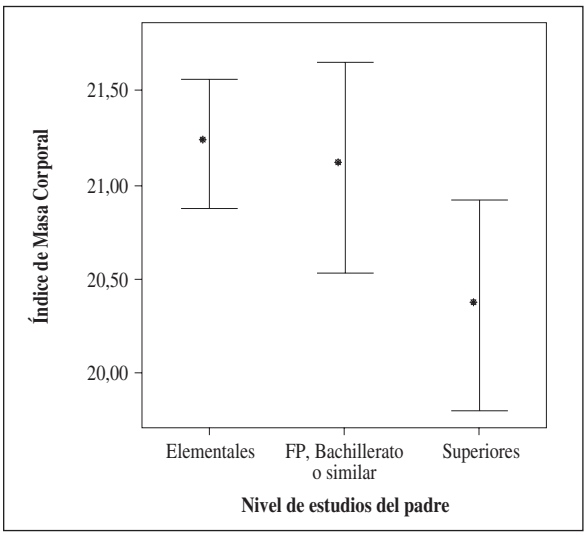


Fig. 1.—Nivel de formación académica del padre y estado nutricional de sus hijos.

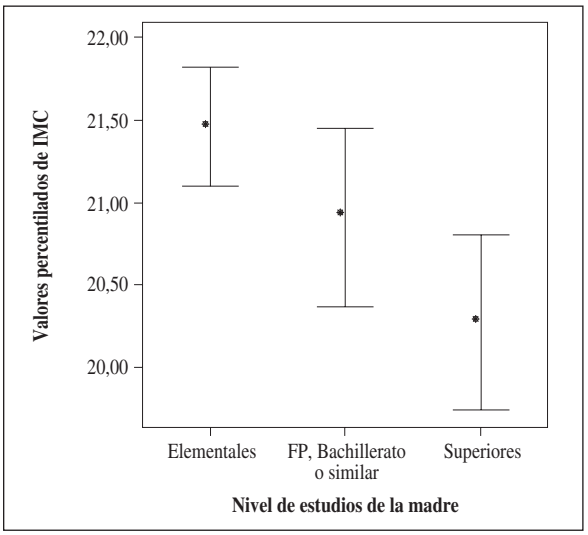


Fig. 2.—Nivel de formación académica de la madre y estado nutricional de sus hijos.

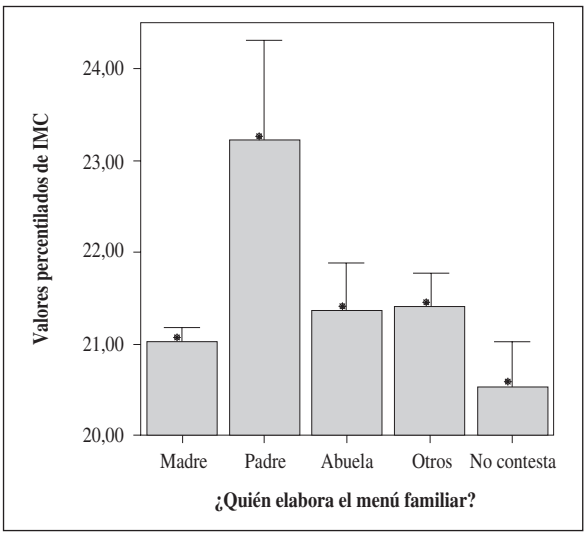


Fig. 3.—Quién elabora el menú diario familiar e IMC de los hijos.

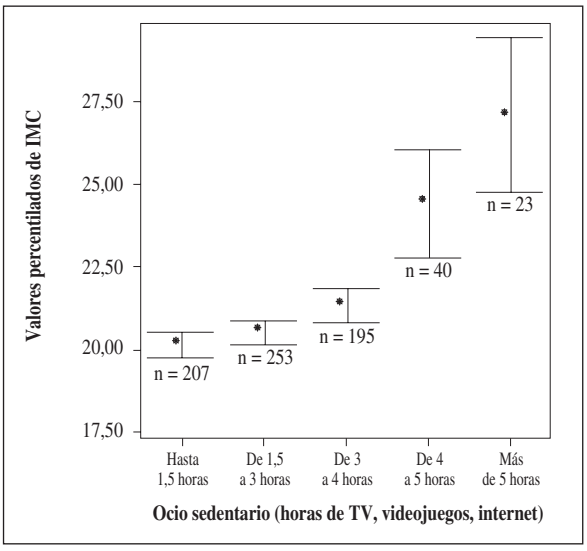


Fig. 4.—Número de horas dedicadas al ocio sedentario e IMC de los hijos.

tivo de la figura paterna, las puntuaciones en el citado índice disminuyen y con ello el estado nutricional de los menores mejora. En el caso de la madre, tal y como puede observarse en la figura 2, existe una asociación inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre su nivel educativo y el estado nutricional de sus hijos. Esta circunstancia cobra su máximo nivel de significación en aquellos casos en los que la madre posee estudios superiores.

En el caso de la variable de quién elabora el menú diario familiar, los resultados obtenidos muestran la existencia de una asociación estadística-mente significativa ($p < 0,001$) entre quien era la persona encargada de elaborar el menú principal del día y el estado nutricional de los hijos. La figura 3 muestra que en los casos en los que las madres elaboran la comida principal, las puntuaciones en el índice de la masa corporal de sus hijos son muy inferiores a cuando es el padre el que confecciona el menú familiar.

Por otra parte, y en lo que se refiere al número de horas que los alumnos pasan viendo la televisión, jugando con los videojuegos o simplemente conectados a Internet, en la figura 4 se observa cómo, en la mayor parte del grupo, el ocio sedentario ocupaba períodos horarios comprendidos entre 1,5 y 3 horas, seguido de cerca por aquellos otros sujetos que le dedicaban hasta una media de 1,5 horas al día y por los que le dedicaban una media comprendida entre las 3 y las 4 horas. Tras ellos, un grupo de alumnos que dedicaban un promedio de 4 a 5 horas diarias al ocio sedentario y, finalmente, los superaban las 5 horas al día. Aplicando un ANOVA a los grupos de número de horas dedicadas al ocio sedentario (TV, videojuegos, Internet, etc) para la variable índice de masa corporal (IMC), se observó

la existencia de diferencias estadísticamente significativas (F 4,712 = 34,770; p < 0,01) entre el valor de índice de masa corporal (IMC) para los individuos en función del número de horas dedicadas a la práctica del ocio sedentario.

Discusión/conclusión

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir la existencia de una asociación significativa entre el nivel de estudios de los padres y el estado nutricional de sus hijos. En el caso de las madres con estudios superiores, esa relación es aún más estrecha y estadísticamente significativa. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por otros autores, como Veugelers y cols. (2005)[19] y Lamerz y cols. (2005)[20]. No obstante, existe cierto grado de controversia sobre si el nivel de formación de los padres, en especial el de la madre, influye en el estado nutricional de los hijos durante toda la etapa infantil y la adolescencia o si se vería limitada hasta los diez años de edad[21]. Esta hipótesis constituye en la actualidad un motivo de debate entre la comunidad científica, por lo que es necesario profundizar con la aportación de nuevos datos a los ya existentes.

En todo caso, y por término general, se puede concluir que en nuestra población de estudio, el estado nutricional de los alumnos empeoraba, de acuerdo con su edad y sexo, cuando el padre, y de un modo especial la madre, contaban con un nivel de estudios muy bajo.

Con respecto a quién elabora el menú familiar a diario, los resultados obtenidos reflejan la importancia de dicha cuestión. Se observa que, a medida que el menú familiar es elaborado por personas diferentes a la madre, el estado nutricional de los hijos empeora considerablemente. En base a lo anterior y de acuerdo con Clark y cols. (2007)[22], podemos concluir que la cuestión de quién elabora el menú principal del día en cada familia reviste de gran importancia en tanto que de ello, entre otras cosas, dependerá el estado nutricional de los menores. Además, y de acuerdo con esos resultados, se confirma que en la actualidad continúa siendo la madre la figura familiar que mejor conoce las necesidades alimentarias de sus hijos y la mejor preparada, en términos de conocimientos alimentarios, para la elaboración y el mantenimiento de una óptima alimentación familiar[23,24].

En lo que se refiere a la práctica del ocio sedentario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los valores de índice de masa corporal (IMC) de aquellos individuos con actitudes ociosas eminentemente sedentarias, frente a aquellos otros que no las mantenían. Así pues, a medida que aumenta el número de horas que los alumnos ven la televisión, juegan con los videojuegos o simplemente están conectados a internet, sus puntuaciones en el índice de masa corporal se incrementan exponencialmente. Estos resultados coinciden, por otra parte, con los obtenidos por Serra y colaboradores (2003)[25] en el estudio ENKID en donde se verificó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad era inferior entre aquellos chicos y adolescentes que habitualmente llevaban a cabo actividades deportivas dos o tres días a la semana, frente a los que eran más sedentarios. Otros estudios, como el desarrollado en Estados Unidos por Gortmaker y cols. (1996)[26], demostraron también una relación directa entre el ocio sedentario y la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los más jóvenes. De todo ello cabe concluir la imperiosa necesidad de fomentar prácticas y estilos de vida saludables entre las familias, entre las cuales es altamente recomendable la práctica de ejercicio físico. Se convertirán de ese modo en la mejor herramienta para mantener un adecuado estado nutricional y, en definitiva, un óptimo estado de salud, máxime cuando los principales implicados son sujetos de corta edad, en este caso población en edad escolar[27].

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que la terapia actual sobre el sobrepeso y la obesidad en la infancia ha de tener como pilar fundamental la adopción de hábitos alimentarios saludables y la promoción del ejercicio físico. Se trata, por tanto, de una tarea de proyección en el tiempo en donde la toma de conciencia y el nivel de implicación de la familia constituyen aspectos cruciales para que los más jóvenes adopten estilos de vida saludables.

Referencias

1. Park HS, Yim KS & Cho S. Gender differences in familial aggregation of obesity related phenotypes and dietary intake patterns in Korean families. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 486-491.
2. Osorio J, Weisstaub G, Castillo C. Desarrollo de la conducta alimentaria en la infancia y sus alteraciones. *Rev Chil Nutr* 2002; 29: 280-285.
3. Moens E, Braet C, Soetens B. Observation of family functioning at mealtime: a comparison between families of children with and without overweight. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 52-63.
4. Cassimos D, Sidiropoulos H, Batzios S, Balodima V, Christoforidis. A Sociodemographic and dietary risk factors for excess weight in a greek pediatric population living in kavala, northern Greece. *Nutr Clin Pract* 2011; 26 (2): 186-191.
5. Parisi P, Verrotti A, Paulino MC, Miano S, Urbano A, Bernabucci M, Villa MP. Cognitive profile, parental education and BMI in children: reflections on common neuroendrocrinobiological roots. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23 (11): 1133-1141.
6. Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Müller MJ. Determinants of the prevalence and incidence of overweight in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2010; 13 (11): 1870-1881.
7. Bibiloni MM, Martínez E, Llull R, Juarez MD, Pons A, Tur JA. Prevalence and risk factors for obesity in Balearic Islands adolescents. *Br J Nutr* 2010; 103 (1): 99-106.
8. Saxton J, Carnell S, Van Jaarsveld CH, Wardle J. Maternal education is associated with feeding style. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (5): 894-898.
9. Maddah M, Nikooyeh B. Factors associated with overweight in children in Rasht, Iran: gender, maternal education, skipping breakfast and parental obesity. *Public Health Nutr* 2010; 13 (2): 196-200.

10. Goyal RK, Shah VN, Saboo BD, Phatak SR, Shah NN, Gohel MC, Raval PB, Patel SS. Prevalence of overweight and obesity in Indian adolescent school going children: its relationship with socioeconomic status and associated lifestyle factors. *J Assoc Physician India* 2010; 58: 151-158.
11. Macfarlane A, Abbott G, Crawford D, Ball K. Personal, social and environmental correlates of healthy weight status amongst mothers from socioeconomically disadvantaged neighborhoods: findings from the READI study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010; 23 (7): 23.
12. Anzman SL, Rollins BY, Birch LL. Parental influence on children's early eating environments and obesity risk: implications for prevention. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34 (7): 1116-24.
13. Power TG, Bindler RC, Goetz S, Dratha KB. Obesity prevention in early adolescence: student, parent, and teacher views. *J Sch Health* 2010; 80 (1): 13-9.
14. Ahmad QI, Ahmad CB, Ahmad SM. Childhood obesity. *Indian J Endocrinol Metab* 2010; 14 (1): 19-25
15. Domínguez P, Olivares S, Santos JL. Eating behavior and childhood obesity: family influences. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58 (3): 249-55.
16. MacFarlane A, Cleland V, Crawford D, Campbell K, Timperio A. Longitudinal examination of the family food environment and weight status among children. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4 (4): 343-52.
17. Johannsen D, Johannsen N, Specker B. Influence of parents' eating behaviors and child feeding practices on children's weight status. *Obesity* 2006; 14: 431-439.
18. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: internacional survey. *BMJ* 2000; 320: 1-6.
19. Veugelers PJ, Fitzgerald AL. Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ* 2005; 173: 607-613.
20. Lamerz A, Kuepper-Nybelen J, Wehle C, Bruning N, Trost-Brinkhues G, Brenner H et al. Social class, parental education and obesity prevalence in a study of six-year-old children in Germany. *Int J Obes* 2005; 29: 373-380.
21. Aranceta J, Pérez C, Serra LL, Bellido D, De la Torre ML, Formiguera X et al. Prevention of owerweight and obesity: A Spanish approach. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1187-1193.
22. Clark HR, Goyder E, Bissell P, Blank L, Peters J. How do parents´child-feeding behaviours influence child weight? Implications for childhood obesity policy. *J Pub Health* 2007; 29: 132–141.
23. Orrell-Valente JK, Hill LG, Brechwald WA, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE. Just three more bites: An observational análisis of parents' socialization of children's eating at mealtime. *Appetite* 2007; 48: 37-45.
24. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 2-9.
25. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio ENKID (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (19): 725-732.
26. Gortmaker SL, Must A, Sobel AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 356-362.
27. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp* 2011; 26: 636-641.

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre (LOPD), se hace expresa mención de que el Grupo de Investigación CTS-367 de la Junta de Andalucía y miembros del mismo (Departamento de Enfermería-Universidad de Granada), es el destinatario final de la información proporcionada en este cuestionario siendo en todo momento de carácter confidencial y con fines de investigación científica.

Datos del alumno:

Apellidos y nombre del alumno: _____

Edad: _____ Curso escolar: _____ Centro educativo: _____

Localidad y Provincia de residencia: _____ N.º Hermanos y lugar entre ellos: _____

Peso (kilogramos) al nacimiento del hijo: _____

¿Recibió Lactancia materna? Sí ☐ No ☐ Tiempo (en meses): _____

Grupo racial: _____

Existe alguien en su familia en situación de sobrepeso/obesidad (marque lo que proceda):

Primer grado de parentesco	**Segundo grado de parentesco**
☐ Padre	☐ Abuelos
☐ Madre	☐ Primos
☐ Hermanos	☐ Tíos

Datos de los padres:

Edad padre: _____ Nacionalidad del padre: _____ Lugar nacimiento padre: _____

Edad madre: _____ Nacionalidad de la madre: _____ Lugar nacimiento madre: _____

Indique el nivel de estudios de los padres (por favor marque con una **X** donde proceda):

Nivel de estudios del padre:

Elementales o Graduado escolar ☐ FP. Bachillerato ☐
Universitarios o similar ☐

Nivel de estudios de la madre:

Elementales o Graduado escolar ☐ FP. Bachillerato ☐
Universitarios o similar ☐

Profesión del padre: _____

Profesión de la madre: _____

Indique cuánto tiempo pasa trabajando fuera del hogar el padre (horas al día): _____

Indique cuánto tiempo pasa trabajando fuera del hogar la madre (horas al día): _____

Durante la comida principal (el almuerzo) ¿Los miembros de la familia se sientan a comer juntos?

☐ Sí ☐ No

Si ha contestado **"No"** especifique por qué: _____
_____

La persona encargada de elaborar la dieta de su hijo es:

La madre ☐ El padre ☐ La abuela ☐ Otros ☐

Si ha marcado **"Otros"** especifique cual: _____
_____

Su hijo a diario almuerza en:

Casa ☐ Comedor escolar ☐ Otros ☐

Si ha marcado **"Otros"** especifique por favor dónde: _____
_____

De entre las siguientes tomas de alimento, cuáles realiza su hijo a diario y de forma regular:

☐ Desayuno ☐ Merienda

☐ Recreo/media mañana ☐ Cena

☐ Comida/almuerzo

¿Realiza su hijo picoteos de comida entre cada una de las tomas?

☐ Sí ☐ No

Especifique con qué frecuencia:

¿Cómo considera que se encuentra su hijo respecto a su peso actual?

☐ **Delgado** ☐ **Normal** ☐ **Sobrepeso** ☐ **Obeso**

Sobre la práctica de actividad física de los padres:

Realiza el **PADRE** actividad deportiva regularmente?

☐ Sí ☐ No

Si ha contestado **"Sí"**, indique por favor cuál, por cuanto tiempo y con qué frecuencia:

¿Realiza la **MADRE** actividad deportiva regularmente?

☐ Sí ☐ No

Si ha contestado **"Sí"**, indique por favor cuál, por cuanto tiempo y con qué frecuencia:

Sobre la práctica de actividad física de su hijo:

¿Considera importante el ejercicio físico para su hijo?

☐ Nada ☐ Regular ☐ Bastante

¿Le gustaría que su hijo tuviese más horas de educación física a la semana?

☐ Nada ☐ Regular ☐ Bastante ☐ Indiferente

¿Realiza su hijo ejercicio físico o deporte con sus padres en alguna ocasión?

☐ Sí ☐ No

Si ha marcado **"Sí"**, especifique la frecuencia a la semana:

¿Tiene su hijo otros hermanos que realicen ejercicio físico con frecuencia?

☐ Sí ☐ No

Hábitos deportivos y grado de actividad física de su hijo:

¿Realiza su hijo algún deporte fuera del horario escolar?

☐ Sí ☐ No

Si ha marcado **"Sí"**, especifique cuál, frecuencia y horas a la semana:

Utiliza su hijo medio de transporte a diario para acudir al centro escolar?

☐ Sí ☐ No

Durante su tiempo libre, ¿Permanece su hijo sentado, viendo la TV o con videojuegos?

☐ Sí ☐ No

Si ha contestado **"Sí"**, especifique cuántas horas al día:

Por favor, especifique con qué frecuencia consume su hijo los alimentos que se detallan indicando el número de veces que los toma al día y a la semana según proceda

	Nunca	*N.º veces día*	*N.º veces semana*
Leche y derivados			
Leche			
Derivados de la leche (yogurt, flan)			
Frutas			
Frutas (naranja, mandarina, manzana, pera, plátano)			
Verduras			
Verdura en general (judías, lechuga, espinacas, tomate, zanahoria)			
Cereales			
Pan (blanco, integral, molde)			
Cereales desayuno			
Pasta (macarrones, espaguetis)			
Legumbres			
Legumbres (garbanzos, lentejas, judías)			
Carnes			
Carne de pollo			
Carne de cerdo			
Carne de ternera			
Jamón serrano, york			
Embutidos (salchichón, mortadela, chorizo)			
Pescados			
Pescado blanco (merluza, mero)			
Pescado azul (sardinas, atún, salmón)			
Huevos			
Huevo de gallina			
Dulces y bollería industrial			
(Chocolates, bombones, kit–kat, derivados)			
(Croissant, donuts, bizcocho y derivados)			
Golosinas, snacks, caramelos			
Agua y bebidas carbonatadas			
Bebidas azucaradas (cola, limón, naranja)			
Zumo de Frutas (natural)			
Zumo de Frutas (artificial)			
Agua natural			
Otros			
Alimentos precocinados (Lasañas, canelones)			
Salsas Industriales o de paquete (mayonesa, ketchup, alioli)			
Procesos Culinarios (exprese por favor, la frecuencia de cada uno de ellos):			
Fritos/empanados			
Plancha/asado/al horno			
Salsas de elaboración casera			
Cocido o al vapor			

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):185-191
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Estudio comparativo de la eficacia del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal como métodos para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en población pediátrica

M.ª J. Aguilar Cordero[1], E. González Jiménez[1], C. J. García García[2], P. García López[3], J. Álvarez Ferre[4], C. A. Padilla López[4] y N. Mur Villar[4]

[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]Grupo PAI de Investigación CTS-367. Junta de Andalucía. España.

Resumen

La OMS considera la obesidad como uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo, especialmente entre la población infantil y juvenil. Según esto, resulta prioritario mejorar y profundizar en el estudio de las diferentes metodologías de diagnóstico y valoración del estado nutricional en población pediátrica y adolescente. Actualmente, son utilizados como indicadores del estado nutricional el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal. Ahora bien, respecto del segundo, existe cierta controversia por considerar que tiende a sobreestimar el sobrepeso y la obesidad. Los objetivos a alcanzar con el desarrollo de este estudio fueron 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 provincia. En segundo lugar, verificar posibles diferencias significativas a nivel de la precisión del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal para diagnosticar sobrepeso y obesidad.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:185-191)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5482

Palabras clave: *Sobrepeso. Obesidad. Niños. Adolescentes.*

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF BODY MASS INDEX AND THE BODY-FAT PERCENTAGE AS METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN

Abstract

The World Health Organization (WHO) regards obesity as one of the most serious public health problems in the world that can affect young children and adolescents. Accordingly, a major priority is to find ways to more effectively study and analyze the various methods used to diagnose and evaluate the nutritional state of the pediatric and adolescent population. The nutritional indicators currently employed for this purpose are the body mass index and body-fat percentage. However, there is a certain controversy related to the body-fat percentage since it tends to overestimate overweight and obesity. The main objectives of this study were the following: (i) to determine the prevalence of overweight and obesity in a population of primary and secondary school children between 9-17 years of age at 13 educational centers in the city and province of Granada; (ii) to verify possible differences regarding the accuracy of the body mass index and the body-fat percentage in the diagnosis of overweight and obesity.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:185-191)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5482

Key words: *Overweight. Obesity. Children. Adolescents.*

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: 9-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Introducción

La OMS considera la obesidad como uno de los problemas de salud pública más importante en el mundo por las graves consecuencias para la salud a corto y largo plazo[1]. En la actualidad en Europa 1 de cada 6 niños o su equivalente el 20% tiene sobrepeso, mientras que 1 de cada 20 adolescentes (el 5%) es obeso[2,3]. En España, 4 hijos de cada 10 (42,7%) con edades de entre 6 a 10 años tienen sobrepeso y 1 de ellos ya es obeso[4]. En el caso de los adolescentes, las cifras son algo menores, pero preocupantes en cierto modo, ya que 1 de cada 3 presenta sobrepeso y 1 de cada 20 es obeso[5]. Ahora bien, la evidencia epidemiológica existente muestra como el sobrepeso y la obesidad constituyen factores de riesgo para el desarrollo de patologías crónicas entre los más jóvenes como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II[6,7], colelitiasis, esteatohepatitis no alcohólica[8,9], artrosis y algunos tipos de cáncer[10,11]. Según esto, el sobrepeso y la obesidad representan un importante problema de salud pública entre la población general aunque de modo especial entre el colectivo de niños y adolescentes[12,13].

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente la necesidad de mejorar y precisar aún más los diferentes métodos de diagnóstico y valoración del estado nutricional en población pediátrica y adolescente[14]. Las evidencias disponibles hasta el momento indican que el índice de masa corporal (expresado en percentiles) constituye una poderosa herramienta para determinar con precisión el grado de sobrepeso u obesidad en población infantil y adolescente[15, 6]. Si bien, existe otro posible instrumento, no tan conocido ni estandarizado como el índice de masa corporal, pero presumiblemente válido a la hora de estimar el grado de sobrepeso u obesidad en esta misma población. Dicha herramienta es el denominado porcentaje de grasa corporal[17,18]. No obstante, existe entre la comunidad científica cierto grado de controversia respecto de la validez de dicho parámetro para tal fin por considerar que puede sobreestimar el sobrepeso y la obesidad entre un 2% y un 4%[19].

Según esto, los objetivos de este trabajo fueron realizar una estimación precisa de la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre una población de escolares comprendida por 977 niños y adolescentes de entre 9 y 17 años de edad pertenecientes a 13 centros educativos públicos de la provincia de Granada y capital. En segundo lugar, verificar diferencias significativas a nivel de la precisión del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal para diagnosticar 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 provincia.
- Verificar diferencias significativas a nivel de la precisión del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal para diagnosticar sobrepeso y obesidad.

Muestra

Con el fin de obtener una población de estudio representativa de toda la provincia de Granada, fue necesario realizar 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 en nuestra provincia se utilizó el Padrón Municipal de 2008, según el cual la población existente para ese intervalo de edad en ese período ascendía a 49.359 sujetos entre chicos y chicas. Distinguiendo entre 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 hasta 25.304 o su equivalente, el 51,3% del total de la población objeto del estudio. Teniendo en cuenta estos 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 el 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). De este modo y en base a todo lo anterior se tomaron de 13 centros educativos públicos distribuidos por toda la provincia y Granada capital haciendo de este modo representativa de la provincia la población de escolares participantes.

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 ni física. Además, fue necesario contar con la autorización vía consentimiento informado por parte de los padres o tutores.

Metodología

Se llevó a cabo una valoración del estado nutricional de toda la población de alumnos correspondientes a los trece centros educativos. Para ello y haciendo uso de antropometría se valoraron las variables peso, talla y con ello el índice de masa corporal. Para su interpretación, fueron tomados como referencia los estándares internacionales de Cole y colaboradores (2000)[20]. Asimismo, para el estudio de la distribución grasa corporal, y asumiendo el modelo de dos componentes, fueron valorados cuatro pliegues cutáneos, pliegue tricipital, bicipi-

Tabla I
Índice de masa corporal en ambos sexos

	Sexo					
	Femenino			*Masculino*		
	IMC			*IMC*		
	Recuento	*Mediana*	*Desviación típica*	*Recuento*	*Mediana*	*Desviación típica*
Edad (años)						
≤ 10	6	19,67	2,50	10	17,85	2,44
11	17	18,68	4,15	19	19,04	3,03
12	136	19,98	3,84	129	20,79	3,93
13	147	20,69	3,55	117	20,85	3,86
14	132	20,89	3,38	112	21,48	4,67
15	72	20,92	2,86	57	20,68	3,33
≥ 16	14	22,27	2,85	9	20,63	2,23

tal, subescapular y suprailíaco para, a partir de las ecuaciones de regresión múltiple de Brook[21] y Siri[22], obtener la densidad y con ello el volumen total de grasa corporal de cada sujeto.

Resultados

Los resultados obtenidos muestran como en el caso del índice de masa corporal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable sexo ($p = 0,182$). Respecto de la variable edad, destacó la existencia de significación estadística ($p < 0,05$) para aquel grupo de chicos y chicas de edad igual o inferior a 12 años frente al resto de grupos.

En el sexo femenino las puntuaciones aumentaron en proporción a la edad, a excepción del pequeño grupo de chicas de edad inferior o igual a 10 años en las que partió de una mediana de 19.67 para luego descender a los 11 años y continuar su ascenso progresivo de los 12 años en adelante. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla I.

Respecto del sexo masculino y a diferencia de las chicas, los valores de índice de masa corporal describieron un continuo patrón ascendente. Será a partir de los 11 años cuando los valores de dicho índice incrementen su ascenso hasta la edad de los 12 años, período en el tendrá lugar un franco detenimiento en este ascenso hasta llegada la edad de los 13 años. A partir de ese punto, su incremento continuará en ascenso hasta los 14 años, momento a partir del cual comenzaría su descenso hasta los 16 años y en adelante. Las chicas mostraron mayores puntuaciones de IMC desde las edades más tempranas valoradas, partiendo dicho incremento de una puntuación próxima a 20 y describiendo una estabilidad hasta los 11 años de edad. Esta tendencia al alza coincide con el período de crecimiento y desarrollo puberal. A continuación, en la figura 1, se muestra la distribución de los valores de índice de masa corporal en ambos sexos.

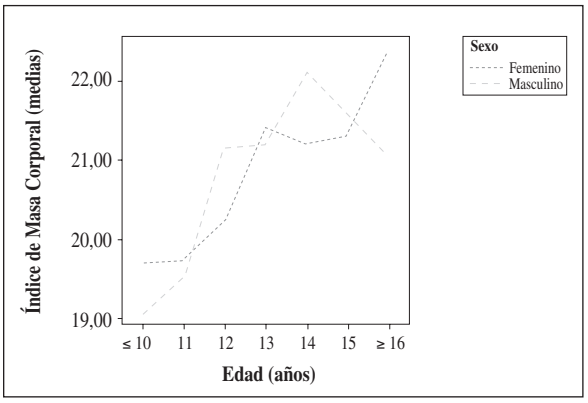


Fig. 1.

En lo que respecta a la prevalencia de sobrepeso y obesidad para ambos sexos y tomando como referencia el percentil 85 para definir sobrepeso y el 95 para definir obesidad se observa como en el caso del sexo femenino destaca la existencia de un 23,01% de chicas con sobrepeso. Por su parte, y para el sexo masculino se observó una prevalencia de sobrepeso del 20,81%, ligeramente inferior al encontrado en el sexo opuesto. Sin embargo, será con la obesidad cuando las diferencias entre sexos cobren su mayor significación, destacando un 4,98% de prevalencia de obesidad entre el sexo masculino frente al 12,70% encontrado entre las chicas.

Analizando la prevalencia de sobrepeso entre el sexo femenino y distinguiendo por grupos de edad, se observa cómo las mayores tasas de sobrepeso se presentaron entre los 12 y los 14 años de edad. Este incremento se vio fuertemente reforzado a la edad de los 13 años.

Ahora bien, en el caso del cálculo del porcentaje de grasa corporal, los resultados obtenidos a partir de las ecuaciones de Brook (1971) y Siri (1961) confirman la existencia de significación estadística respecto de la variable sexo en función de la edad ($p < 0,05$), con un coeficiente de interacción sexo/edad ($p < 0,05$). Respecto de la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,677$), aunque es cierto que sus valores resultaron por lo general superiores entre el sexo femenino a excepción del grupo de chicos de 12 años, quienes mostraron un mayor porcentaje de grasa corporal.

Tabla II
Prevalencia de sobrepeso y obesidad según IMC

	Femenino					*Masculino*				
		Sobrepeso		*Obesidad*			*Sobrepeso*		*Obesidad*	
	N	*n*	*%*	*n*	*%*	***N***	*n*	*%*	*n*	*%*
Edad (años)										
≤ 10	6	1	16,67	1	16,67	10	2	20,00	0	0,00
11	17	4	23,53	4	23,53	19	5	26,32	0	0,00
12	136	32	23,53	18	13,24	129	36	27,91	11	8,53
13	147	49	33,33	22	14,97	117	28	23,93	10	8,55
14	132	25	18,94	14	10,61	112	29	25,89	14	12,50
15	72	17	23,61	2	2,78	57	6	10,53	3	5,26
≥ 16	14	3	21,43	1	7,14	9	1	11,11	0	0,00
Total	75	19	**23,01**	9	**12,70**	65	15	**20,81**	5	**4,98**

Tabla III
Porcentaje de grasa corporal a partir de las ecuaciones de Brook y Siri

	Sexo					
	Femenino			*Masculino*		
	Porcentaje de grasa (ecuaciones de Brook y Siri)			*Porcentaje de grasa (ecuaciones de Brook y Siri)*		
	Recuento	*Media*	*Desviación típica*	*Recuento*	*Media*	*Desviación típica*
Edad (años)						
≤ 10	6	27,67	7,38	10	27,59	7,40
11	17	26,96	10,90	19	26,46	6,85
12	136	27,90	8,17	129	29,06	7,97
13	147	30,08	7,54	117	26,85	8,36
14	132	29,68	6,79	112	26,91	8,90
15	72	30,51	7,31	57	24,37	7,11
≥ 16	14	32,05	7,26	9	23,43	4,05

Para el resto de edades, los valores de grasa corporal resultaron ser mayores en las chicas. Respecto de la edad, tal y como puede observarse en la tabla III, el porcentaje de grasa corporal en el caso del sexo femenino mantiene un crecimiento ascendente. Entre el sexo masculino, los valores del porcentaje de grasa corporal mantuvieron un progresivo descenso a medida que avanzaban en edad.

A partir de los resultados obtenidos con esta ecuación, se procedió a la categorización de los valores de porcentaje de grasa y con ello de los sujetos (chicos y chicas) de acuerdo a los estándares de referencia españoles de porcentaje de grasa corporal propuestos por Marrodán y cols. (2006)[23].

Con respecto al sexo femenino tal y como puede observarse en la tabla IV, los valores de porcentaje de

Tabla IV
Clasificación en normopeso, sobrepeso y obesidad según el porcentaje de grasa corporal

	Femenino						
	Normopeso		*Sobrepeso*		*Obesidad*		*Total*
	Recuento	*% de la fila*	*Recuento*	*% de la fila*	*Recuento*	*% de la fila*	*Recuento*
Edad (años)							
≤ 10	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	6
11	8	47,1%	4	23,5%	5	29,4%	17
12	89	65,4%	19	14,0%	28	20,6%	136
13	90	61,2%	25	17,0%	32	21,8%	147
14	96	72,7%	23	17,4%	13	9,8%	132
15	45	62,5%	14	19,4%	13	18,1%	72
≥ 16	7	50,0%	4	28,6%	3	21,4%	14

Tabla V
Clasificación en normopeso, sobrepeso y obesidad según el porcentaje de grasa corporal

	Masculino						
	Normopeso		*Sobrepeso*		*Obesidad*		*Total*
	Recuento	*% de la fila*	*Recuento*	*% de la fila*	*Recuento*	*% de la fila*	*Recuento*
Edad (años)							
≤ 10	2	20,0%	1	10,0%	7	70,0%	10
11	8	42,1%	1	5,3%	10	52,6%	19
12	43	33,3%	20	15,5%	66	51,2%	129
13	59	50,4%	20	17,1%	38	32,5%	117
14	59	52,7%	9	8,0%	44	39,3%	112
15	38	66,7%	7	12,3%	12	21,1%	57
≥ 16	7	77,8%	1	11,1%	1	11,1%	9

grasa corporal encontrados en las diferentes edades estudiadas muestran niveles de normopeso considerables a las edades de 12, 13 y 14 años. Esta circunstancia disminuía a medida que las chicas avanzaban en edad. En relación con el porcentaje de chicas con sobrepeso, los datos obtenidos en este estudio muestran valores de porcentaje de grasa corporal elevados a las edades de 13 y 14 años, esto es, coincidiendo con la menarquia y el período puberal en las chicas.

Respecto de la obesidad, según la variable porcentaje de grasa corporal encontramos cifras importantes de obesidad entre la población escolar estudiada, principalmente a las edades de 12 y 13 años.

En el sexo masculino, tal y como se observa en la tabla V, los valores de porcentaje de grasa corporal estimados describen una situación diferente. En relación con la variable normopeso, cabe apreciar un significativo menor número de sujetos en dicha situación, siendo las edades de 13 y 14 años los dos puntos de mayor confluencia en este sentido para nuestra población. Esta circunstancia marca una diferencia considerable respecto del sexo opuesto, en donde destaca una mayor prevalencia de normopeso para las mismas edades y con extensión a otras superiores e inferiores. Respecto del sobrepeso, vemos cómo entre el colectivo masculino existen tasas menores (a diferencia del sexo opuesto) con respecto a las diferentes edades analizadas, aunque distinguiendo un claro repunte a los 12 y 13 años de edad.

Finalmente, en relación con la variable obesidad y de acuerdo al porcentaje de grasa corporal, tenemos cómo los varones muestran tasas de prevalencia de obesidad superiores a las encontradas entre las chicas para iguales edades. Así, cabría destacar las edades de 12 y 14 años como los períodos en los que el porcentaje de grasa corporal destaca por su importancia como elemento constitucional.

A continuación, en la figura 2 se muestran representados los valores de las tablas IV y V de porcentaje de grasa corporal por edad, sexo y su categorización en las variables de normopeso, sobrepeso y obesidad.

Respecto de la asociación entre los valores del porcentaje de grasa corporal y las cifras obtenidas en el índice de masa corporal, en la figura 3 se puede observar la existencia de una correlación muy alta entre ambas variables ($r = 0,831$; $p < 0,0001$). Estos datos indican que a medida que los valores del índice de masa corporal se incrementan entre los sujetos, las cifras de porcentaje de grasa expresadas entre éstos mostraron un incremento en modo paralelo.

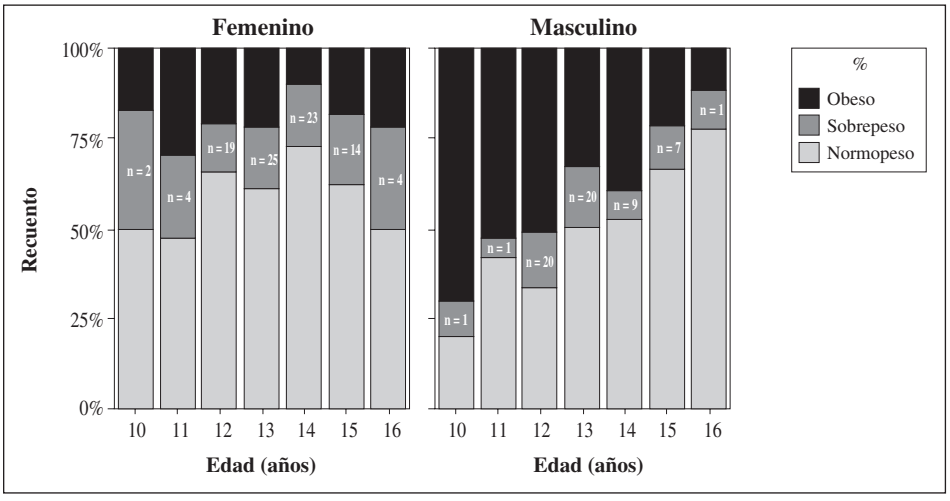


Fig. 2.—Porcentaje de sujetos en situación de normopeso, sobrepeso y obesidad de acuerdo al porcentaje de grasa corporal.

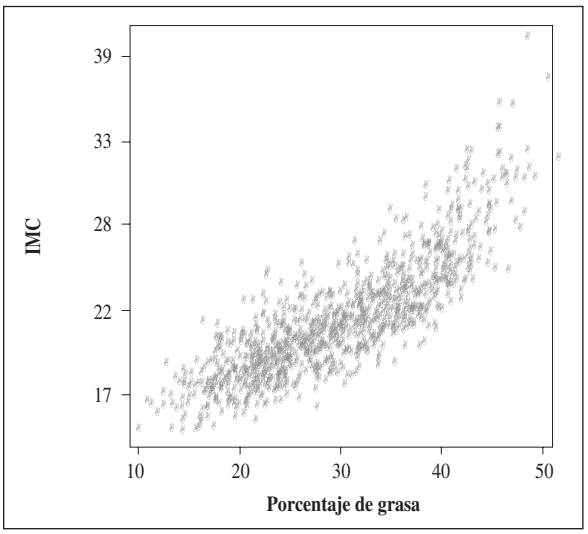


Fig. 3.

Discusión/conclusión

Respecto de la variable índice de masa corporal, los datos obtenidos en este estudio muestran una más que preocupante tendencia al sobrepeso entre la población escolar valorada. La existencia de una tasa del 23,01% de sobrepeso entre las chicas seguida de una prevalencia de obesidad del 12,70%, implica replantearse qué está ocurriendo en términos de alimentación y ejercicio físico entre nuestra población infantil y juvenil. En el sexo masculino se observa una prevalencia de sobrepeso del 20,81%, aunque las mayores diferencias respecto del sexo opuesto se observaron con la prevalencia de obesidad estimada en un 4,98%.

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por Meléndez en Granada (2002)[24], cabe resaltar, al igual que con el estudio ENKID[25], un incremento tanto de sobrepeso como de obesidad entre nuestra población valorada. Teniendo en cuenta que la población valorada por este estudio comprendía niños de entre 4 y 12 años de edad se estimó una prevalencia de sobrepeso en chicos del 8,4% y del 9,8% en chicas frente a una tasa de obesidad en chicos del 15,3% y del 16,9% en chicas. Estos resultados contrastan igualmente con los obtenidos en nuestro estudio en donde la prevalencia de sobrepeso superó considerablemente estos valores. En el caso de la prevalencia de obesidad la situación resultó ser a la inversa, esto es, las tasas de obesidad encontradas en nuestro estudio resultaron inferiores a las descritas por Meléndez en 2002. No obstante, hemos de tener en consideración las diferencias en cuanto a los intervalos de edades valoradas, circunstancia que implica la necesidad de interpretar estos datos y sus diferencias con cautela.

En relación con la utilización del porcentaje de grasa como procedimiento de categorización de los sujetos con sobrepeso y obesidad, se ha podido constatar una menor eficacia que en el caso de la utilización del índice de masa corporal en valores percentilados. Ello tiene su explicación en el hecho de cómo el porcentaje de grasa tiende a sobreestimar la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre la población valorada. Esta situación nos lleva a considerar junto con Marshall y cols. (1991)[26], al índice de masa corporal como el indicador antropométrico de estado nutricional en niños y adolescentes más apropiado aún por el momento en términos de efectividad y eficacia. Por otra parte, se encontró una alta correlación entre el porcentaje de grasa corporal y las puntuaciones obtenidas para el índice de masa corporal. Esta circunstancia justifica la especificidad y validez del índice de masa corporal como indicador de la adiposidad corporal total.

Estos resultados ponen de manifiesto el importante ascenso que las tasas de sobrepeso y de obesidad muestran entre nuestra población infantil y adolescente, de lo que se deduce en principio la dudosa eficacia de los programas de prevención de sobrepeso y obesidad existentes en el momento presente.

Referencias

1. Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 91-7.
2. 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.
3. Pelegrini A, Petroski EL, Da Silva Coqueiro R, Araujo Gaya AC. Overweight and obesity in brazilian schoolchildren aged 10 to 15 years: data from a Brazilian sports project. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58 (4): 343-349.
4. Serra 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
5. Martínez JA, Moreno B, Martínez González A. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev* 2004; 5: 171-172.
6. 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.
7. 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: 951-957.
8. Harrison SA, Diehl AM. Fat and the liver: a molecular overview. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 3-16.
9. 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: 1221-1226.
10. Costa-Font J, Gil J. Obesity and the incidente of chronic diseases in Spain: a seemingly unrelated probit approach. Economics & Human Biology 2005; 3: 188-214.
11. 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: 287-296.
12. Cummings S, Parham ES, Strain GW. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (8): 1145-1155.

13. Cañete E, Gil Campos M, Poyato Domínguez JL. Obesidad en el niño: nuevos conceptos en etiopatogenia y tratamiento. *Pediatr Integr* 2003; 7 (7): 480-490.
14. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 636-641.
15. Ge S, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Kojima C. Retrospective individual tracking of body mass index in obese and thin adolescents back to childhood. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20 (3): 432-437.
16. Hendrie GA, Coveney J, Cox DN. Defining the complexity of childhood obesity and related behaviours within the family environment using structural equation modelling. *Public Health Nutr* 2011; 2: 1-10.
17. Leitao R, Rodrigues LP, Neves L, Carvalho GS. Changes in adiposity status from childhood to adolescence: a 6-year longitudinal study in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol* 2011; 38 (4); 520-528.
18. Oyama M, Saito T, Nakamura K. Rapid weight gain in early infancy is associated with adult body fat percentage in young women. *Environ Health Prev Med* 2010; 15 (6): 381-385.
19. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youth. *Exerc Sports Sci Rev* 1988; 14: 325-357.
20. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: internacional survey. *BMJ* 2000; 320: 1-6.
21. Brook CGD. Determination of body composition of children from skindfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46: 182-184.
22. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozeck J, Henschel A (Edditors). Techniques for measuring body composition. Washington: National Acad Sci National Res Council. (1961), pp. 223-244.
23. Marrodán MD, Mesa MS, Alba JA, Ambrosio B, Barrio PA, Drak L, Gallardo M, Lermo J, Rosa JA, González Montero de Espinosa M. Diagnosis de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr* 2006; 65 (1): 5.
24. Serra LL, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio ENKID (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (19): 725-732.
25. Meléndez JM. Evaluación nutricional y composición corporal en una población infantil de la vega de Granada. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 2002.
26. Marshall JD, Hazlett CB, Spady DW, Conger RP, Quinney HA. Validity of convenient indicators of obesity. *Hum Biol* 1991; 63 (2): 137-153.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):192-197
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Grosor de la íntima-media de la arteria carótida en adolescentes obesos y su relación con el síndrome metabólico

C. Torrejón[1,5], M. Hevia[2,3], E. Ureta[4], X. Valenzuela[3] y P. Balboa[1,3]

[1]Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte. Universidad de Chile. Hospital Roberto del Río. Santiago. Chile. [2]Departamento de Pediatría. Universidad Diego Portales. Santiago. Chile. [3]Unidad de Nutrición del Hospital Roberto del Río. Santiago. Chile. [4]Departamento de Radiología. Hospital Roberto del Río. Santiago. Chile. [5]Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago. Chile.

Resumen

Introducción: **Los adolescentes obesos presentan mayor riesgo cardiovascular (RCV). La medición del grosor de la intima-media (GIM) arterial detecta tempranamente el compromiso vascular.**

Objetivo: **Evaluar si los adolescentes obesos tienen mayor compromiso vascular medido por GIM que los adolescentes no obesos, y si este es mayor en aquellos con síndrome metabólico (SM).**

Metodología: **Grupo estudio (GE), niños obesos, IMC/edad > p95, con y sin SM y grupo control, IMC/edad p10-85, sin patología nutricional ni endocrina. Se midieron concentraciones séricas de lípidos, prueba tolerancia oral a glucosa con insulinemia y ecografía de arteria carótida. Para evaluar diferencia entre grupos se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas.**

Resultados: **Se evaluaron 45 adolescentes obesos (20 mujeres), 19 con SM, edad 13 (9-16) años y 18 controles (14 mujeres), edad 13 (11-16) años. GIM del bulbo carotideo y de la arteria carótida interna (ACI) fueron significativamente mayores en GE que grupo control (0,54 *vs* 0,34; 0,34 *vs* 0,25, p < 0,05). No hubo diferencia entre grupos de obesos. GIM de bulbo y de ACI se correlacionaron positivamente con zIMC (r = 0,3 y 0,6; p < 0,05) y circunferencia de cintura (CC) (r = 0,3 y 0,55; p < 0,05). GIM de ACI se correlacionó positivamente con insulinemia en ayunas, HOMA y presión arterial sistólica. En el análisis multivariado solo el IMC y CC se asociaron independientemente al GIM.**

Conclusión: **La obesidad es un factor de riesgo temprano de daño cardiovascular medido por GIM y el GIM de la ACI demostró tener mayor correlación con los factores de RCV.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:192-197)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5431

Palabras clave: *Obesidad. Síndrome metabólico X. Arteria carótida interna. Adolescente. Enfermedad cardiovascular.*

Correspondencia: Claudia Torrejón.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.
Av. El Líbano.
5524 Santiago. Chile.
E-mail: torrejon_clau@yahoo.com

Recibido: 3-VI-2011.
1.ª Revisión: 29-VII-2011.
Aceptado: 29-VII-2011.

INTIMA-MEDIA THICKNESS IN OBESE ADOLESCENTS AND THEIR RELATION WITH METABOLIC SYNDROME

Abstract

Introduction: **Obese adolescents have higher cardiovascular risk (CVR). Intima-media thickness (IMT) detects early arterial vascular compromise.**

Objective: **To evaluate whether obese adolescents have higher vascular compromise measured by IMT than non-obese adolescents, and if this is greater in those with metabolic syndrome (MS).**

Method: **The study group (SG), obese children (BMI/age > p95), with and without MS and control group (CG), non-obese (BMI/age p10-85) and non nutritional or endocrine disease. We measured serum lipids, oral glucose tolerance test with insulin and carotid artery ultrasound. To evaluate the differences between test groups we used parametric and nonparametric statistics.**

Results: We evaluated 45 obese adolescents (20 women), 19 with MS, age 13 (9-16) years and 18 controls (14 women), aged 13 (11-16) years. IMT of carotid bulb and internal carotid artery (ICA) were significantly higher in SG than CG (0.54 *vs.* 0.34, 0.34 *vs.* 0.25, p < 0.05). There was no difference between obese groups. IMT of ICA and bulb correlated positively with BMIz (r = 0.3 and 0.6, p < 0.05) and with waist circumference (CC) (r = 0.3 and 0.55, p < 0, 05). IMT of ICA was positively correlated with fasting insulin, HOMA and systolic blood pressure. In multivariate analysis only BMI and CC were associated independently to IMT.

Conclusion: **Obesity is an early risk factor for cardiovascular damage measured by IMT and IMT of ICA demonstrated a higher correlation with cardiovascular risk factors.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:192-197)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5431

Key words: *Obesity. Metabolic syndrome X. Internal carotid artery. Adolescent. Cardiovascular diseases.*

Abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.
GIM: Grosor de la íntima-media.
HOMA: Homeostasis model assessment.
RCV: Riesgo cardiovascular.
SM: Síndrome metabólico.

Introducción

La obesidad es la enfermedad nutricional mas prevalente entre los niños y constituye un importante problema de salud en las sociedades occidentales. En Chile, la prevalencia de la obesidad se ha triplicado en los últimos 15 años[1,2].

La obesidad en los niños aumenta la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (RCV) como la hiperglucemia, la dislipidemia y la hipertensión, las cuales en conjunto constituyen el síndrome metabólico (SM)[3]. Si bien los factores de RCV se asocian a un aumento de la enfermedad cardiovascular y a la muerte en la edad adulta[4,5], en los niños la asociación entre SM y enfermedad cardiovascular futura es incierta.

Nuestro conocimiento de la historia natural y de la influencia de la reducción de factores de RCV en la infancia se ha visto obstaculizado por la falta de una medición confiable no invasiva de la aterosclerosis. En los adultos, la medición del grosor de la íntima-media (GIM) de la carótida es un sustituto fiable, no invasivo para determinar la extensión anatómica de la aterosclerosis y predecir el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular[6,7].

En niños, en los últimos años, se ha demostrado la asociación entre obesidad y aumento del GIM[8-11]. En adultos existe asociación entre el GIM de la carótida y SM[12,13], sin embargo en niños esta relación no es tan fuerte debido a que el SM en niños no está definida claramente[14].

Nuestro objetivo en este estudio fue determinar si los adolescentes obesos tienen un mayor compromiso vascular medido por el GIM que los adolescentes no obesos, y si este compromiso es mayor en aquellos adolescentes obesos con SM.

Pacientes y método

Sujetos

El grupo estudio fue obtenido de pacientes entre 10 a 16 años que consultaron por obesidad en el policlínico de nutrición del Hospital Roberto de Rio entre agosto del 2006 a marzo del 2010. El grupo control fueron niños no obesos pareados por edad y sexo que consultaron en el policlínico de atención ambulatoria del mismo hospital por causas no endocrinas ni nutricionales y que debían tomarse exámenes de sangre.

Al ingreso del estudio se les solicitó firmar a los padres o cuidadores un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

En el primer control a todos los niños se les pesó en una balanza Seca digital con una sensibilidad de 10 gramos y una capacidad de 200 kg y se les midió en un tallímetro adosado a la pared con una sensibilidad de 1 mm. El índice de masa corporal (IMC) se determinó para cada sujeto dividiendo el peso en kg con la talla en metros al cuadrado. La circunferencia de cintura (CC) se midió con una cinta métrica inextensible a nivel umbilical en un plano paralelo al suelo. A todos los niños se les determinó la edad biológica a través de los estadios de Tanner[15]. Si la edad biológica difería en menos de un año de la edad cronológica se calculó el percentil de IMC y el z score talla para la edad (T/E) y para el sexo con la edad cronológica, en caso contrario se uso la edad biológica. Se calculó el percentil IMC por edad y el z score para T/E para el sexo utilizando las tablas del año 2000 del *Center for Disease Control (NCHS-CDC)*[16]. Se definió obeso aquel paciente con IMC para la edad > p95 y como niño no obeso aquel entre el percentil 10 y 85. Se tomó la presión arterial (PA) 3 veces después de un reposo de 10 minutos según la norma de la Academia Americana de Pediatría[17].

Parámetros de laboratorio

Las muestras de sangre para el grupo de estudio y control, fueron tomadas después de 12 horas de ayuno, en ellas se determinó triglicéridos, colesterol total, y glucemia (kit enzimático GOD-PAP, Roche), colesterol HDL (kit enzimático calorimétrico PEG, Roche) e insulinemia (kit de quimioluminiscencia, Roche). Además para el grupo estudio se realizó glucemia e insulinemia tras sobrecarga de glucosa (1,75 g de glucosa por kg de peso ideal para la talla y el sexo con un máximo de 75 g). Se calculó además el *homeostasis model assessment* (HOMA) según la fórmula HOMA IR = (insulinemia x glucemia)/22,5. Insulinemia expresada en UI/ml y glucemia en mmol/L[18].

Se definió SM de acuerdo al criterio de Ferranti, que determina que deben estar presentes 3 de los siguientes 5 parámetros para su diagnóstico; glucemia en ayunas > 100 mg/dl, triglicéridos > 100 mg/dl, nivel de colesterol HDL < 45 mg/dl, circunferencia de cintura > p75, presión arterial sistólica > p90 para edad, sexo y talla[19].

Determinación del GIM

Para medir el grosor de la íntima y la media se utilizó un transductor de alta frecuencia de 12 MHz del equipo de ultrasonido Phillips HDI 11, efectuándose una evaluación en escala de grises de la carótida común derecha hasta su bifurcación y de la arteria carótida interna. Se realizó una evaluación en sentido longitudinal y se midió el espesor de la íntima y la media en dos niveles, a nivel del bulbo carotideo y en la arteria carótida

Tabla I
Características de los pacientes estudiados

n	*Controles* 20	*Obesos sin SM* 20	*Obesos con SM* 19	*p*
H/M	7/13	10/10	7/11	NS
Edad Cronológica (años)	13,8 (11,2-15,9)	13,4 (10,4-16,4)	13,1 (9,7-15,2)	NS
Edad Biológica (años)	13,7 (10,5-17,2)	13 (10,5-17)	12,6 (9,7-17)	NS
Peso (kg)	47,8 (29-60) [a]	77,6 (45,4-92,2)[b]	79,5 (43,3-115)[b]	< 0,05
Talla (cm)	158,3 (132,5-172)	150,8 (135-170)	157 (139-172)	NS
IMC (kg/m^2)	19,7 (16,6-22)[a]	30,3 (25-41)[b]	31,6 (22,6-39,3)[b]	< 0,05
z IMC	0,31 (-1-0,8)[a]	3,3 (2-7,2)[b]	3,6 (2,4-7,8)[b]	< 0,05
CC (cm)	73,7 (60,5-83)[a]	97,8 (86-113,5)[b]	103,3 (81-132)[b]	< 0,05

H: Hombre; M: Mujer; IMC: Índice de masa corporal; CC: Circunferencia de cintura.
Valores son expresados como mediana y rango.
Los valores que no comparten el mismo superíndice son significativamente diferentes.

interna a 10 mm de la bifurcación. Se utilizó *doppler* color para una mejor definición del lumen vascular.

Análisis estadístico

El tamaño muestral fue calculado considerando un aumento del 12% del GIM entre niños obesos con o sin SM y niños eutróficos, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2. Se calculó así que eran necesarios 16 adolescentes en cada grupo.

Los datos son expresados como promedio y desviación estándar o media y rango según si los datos tienen una distribución normal o no normal. El plan de análisis incluyó la incorporación de los datos a planilla EXCEL. Por medio del test de Shapiro-Wilks se determinó la normalidad de las variables continuas. Para comparar dos poblaciones con distribución no normal se uso el test de U de Mann-Whitney y para la comparación de más de dos poblaciones se utilizo la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. La asociación entre variables se determinó con la correlación de Spearman y correlaciones parciales. Además se realizaron modelos de regresión múltiple tomando el GIM como la variable dependiente, y las demás variables como variables como independientes. Se considerara estadísticamente significativo un $p < 0,05$. Para los análisis se utilizó el programa estadístico Stata 9.2 (Stata Corp. LP, 2006).

Resultados

Características de los pacientes estudiados

Se analizaron a 68 niños entre los años 2006 y 2010, 20 niños no obesos y 45 obesos, de los cuales 19 presentaron un SM. Se excluyeron dos niños, ambos por ser hipotiroideos. La mediana de la edad de los pacientes fue de 13 años (9,7-16,6), no se observó diferencia significativa en la edad cronológica y biológica entre los grupos estudiados. Los pacientes obesos presentaron significativamente mayor peso, IMC y circunferencia de cintura que los controles. No se encontró diferencia en estos parámetros entre los niños obesos con y sin SM (tabla I).

Características metabólicas y mediciones ecográficas de la íntima-media carotídea

Los niños controles presentaron significativamente menores niveles de triglicéridos, menor presión arterial sistólica, menor presión arterial diastólica y niveles más altos de HDL que los niños obesos con SM. No se encontró diferencia entre los controles y los niños obesos sin SM, ni entre los dos grupos de obesos. Además la relación colesterol total/HDL es significativamente mayor en los adolescentes obesos con SM que en los otros dos grupos (tabla II).

Al analizar los parámetros que evalúan el metabolismo de la glucosa, como HOMA e insulinemia en ayunas observamos que tanto los obesos con y sin SM tienen valores significativamente diferentes que los controles (tabla II).

En el grupo de adolescentes obesos se encontró que el 27,3% presentó PA sistólica sobre el percentil 90, 66,8% triglicéridos sobre 100 mg/dl, 61% colesterol HDL menor de 45 mg/dl, y 10,3% glucemia sobre 100 mg/dl de los cuales uno de ellos tiene diabetes tipo 2 y tres intolerancia a la glucosa.

El compromiso cardiovascular medido por GIM en arteria carótida interna y bulbo carotídeo, es significativamente mayor en los niños obesos que en los controles no hallándose diferencia entre los subgrupos de obesos (tabla II). Así mismo se observó que los pacientes con PA sistólica mayor al p90 para edad, sexo y talla tienen un GIM mayor que los pacientes con PA bajo el p90 pero este fue solamente significativo cuando se midió el GIM de la arteria carótida interna. (0,35 (0,2-0,7) *vs* 0,39 (0,2-0,8) $p < 0,05$).

Tabla II
Características metabólicas y ecográficas de los pacientes estudiados

n	*Controles 20*	*Obesos sin SM 20*	*Obesos con SM 19*	*p*
PAS (mmHg)	105 (80-120,6)[a]	107,3 (85-130)[ab]	119 (88,3-147)[b]	< 0,05
PAD(mmHg)	64,2 (43,3-76,6)[a]	68,3 (50-80,3)[ab]	75 (58-99)[b]	< 0,05
CT (mg/dl)	147 (113-192)	142 (101-202)	159 (112-234)	NS
C LDL (mg/dl)	45 (35-63)	50 (31-76)	39 (31-52)	NS
C HDL(mg/dl)	44,5 (35-63)[a]	49,5 (31-76)[ab]	39 (31-52)[b]	< 0,05
Triglicéridos(mg/dl)	85 (51-194)[a]	94 (48-214)[ab]	141 (86-264)[b]	< 0,05
CT/C HDL	3 (2,2-5,3)[a]	3 (2,2-4,3)[a]	3,8 (3-6,2)[b]	< 0,05
Glucemia (mg/dl)	84 (71-89)	87 (71-98)	87 (76-117)	NS
Insulinemia Ayuna	6,3 (2,4-18,4)[a]	17,2 (9,7-37,4)[b]	22,7 (7,4-53,5)[b]	< 0,05
HOMA	1,3 (0,4-4)[a]	3,6 (2,1-6,8)[b]	5,4 (1,4-13,3)[b]	< 0,05
GIM Bulbo (cm)	0,34 (0,2-0,6)[a]	0,56 (0,2-0,9)[b]	0,50 (0,3-0,9)[b]	< 0,05
GIM CI (cm)	0,25 (0,2-0,4)[a]	0,45 (0,3-0,7)[b]	0,44 (0,3-0,8)b	< 0,05

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; C: Colesterol; CT: Colesterol total; HOMA: Homeostasis model assessment; GIM: Grosor de íntima media; CI: carótida interna.
Los valores que no comparten el mismo superíndice son significativamente diferentes.

Las correlaciones entre los factores de RCV y GIM medido en bulbo y arteria carótida interna mostraron que existe una correlación positiva entre el GIM y el zIMC y la circunferencia de cintura y esta correlación es mayor con el GIM de la arteria carótida interna. Además el GIM de la arteria carótida interna se correlacionó positivamente con insulinemia en ayunas, HOMA, presión arterial sistólica y transaminasa glutámatico- pirúvica. Esta correlación se pierde al ajustar por IMC (tabla III y fig. 1).

Finalmente, en el análisis paso a paso de la regresión múltiple ajustado por edad, sexo y talla se demostró que sólo IMC (R2 = 0,35; P < 0,000012) y circunferencia de cintura (R2 = 0,38; P < 0,000012) se asociaron independientemente al GIM, mientras que los otros factores de RCV no tuvieron un impacto adicional.

Tabla III
Correlación entre el GIM de carótida interna y de bulbo y las distintas variables antropométricas y metabólicas

Variable	*GIM Bulbo r*	*GIM Carótida interna r*
Edad	-0,02	-0,05
Peso	0,33*	0,61*
Talla	0,1	0,1
IMC	0,37*	0,58*
CC	0,30*	0,60*
Glucemia	0,23	0,23
Insulinemia ayunas	0,15	0,31*[&]
HOMA	0,16	0,30*[&]
CT	0,05	0,19
C LDL	-0,1	0,1
C HDL	0,15	-0,02
TG	0,16	0,2
SGOT	0,01	0,14
SGPT	0,10	0,33*[&]
PAS	-0,1	0,27*[&]
PAD	-0,17	-0,12

GIM: Grosor de íntima media; IMC: Índice de masa corporal; CC: Circunferencia de cintura; CT: Colesterol total; CLDL: Colesterol LDL; CHDL: Colesterol HDL; TG: Triglicéridos; SGOT: Transaminasa glutámico oxaloacética; SGPT: Transaminasa glutámico pirúvica; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.
*P < 0,05.
[&]Al controlar por IMC se pierde la significancia de la correlación con PAS, insulinemia en ayunas, HOMA y SGPT.

Discusión

En este estudio se demuestra que los niños obesos tienen mayor GIM que los niños eutróficos, lo cual es consistente con lo encontrado por otros autores en niños de diferentes poblaciones[8-11,19]. Este hecho es de suma importancia ya que el GIM es un indicador temprano de los cambios en la estructura vascular que indican el inicio de la arteriosclerosis[6,7], la cual es la principal causa de muerte en nuestro país y en el resto del mundo[20]. Nosotros no logramos encontrar diferencias en el GIM entre pacientes obesos con SM y sin SM. Esto concuerda con Reinher y cols.[12], que demostraron en un grupo de 264 niños obesos que las diferentes definiciones de SM no se asociaron o se asociaron débilmente con cambios en el GIM.

La presencia de hipertensión, dislipidemias y alteraciones del metabolismo de la glucosa, todos factores de RCV, se han asociado en forma independiente a un aumento del GIM tanto en adultos como en niños y adolescentes[9,12,22-24]. En nuestro estudio los factores de RCV, presión arterial, HOMA y transaminasa glutá-

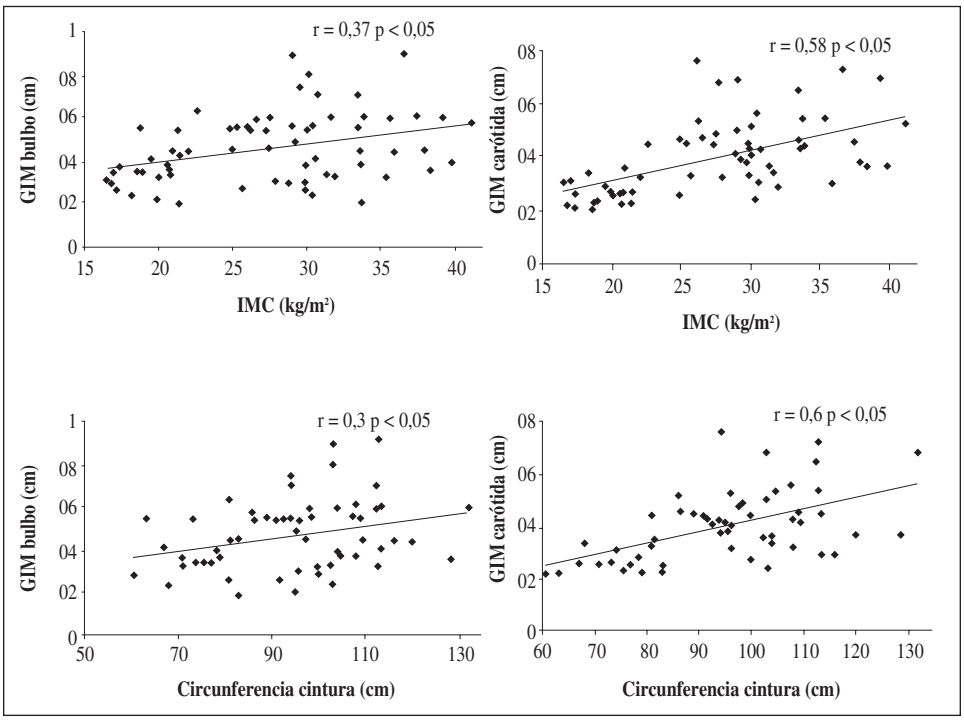


Fig. 1.—Se observa una correlación positiva entre GIM del bulbo y la carótida interna con el IMC y la circunferencia de cintura en adolescentes (n = 59). La correlación es mayor con el GIM de la carótida interna.

mico pirúvica se asociaron a un aumento del GIM y perdieron significancia al controlar por las variables IMC y circunferencia de cintura. Esto podría indicar que en niños la obesidad por sí misma es suficiente para producir alteraciones en el GIM, sin necesidad de asociación a otros factores de riesgo. La falta de asociación de las restantes variables analizadas con el GIM podría deberse, a que algunos de estos factores de riesgo fueron poco prevalentes en nuestra población de obesos. Por ejemplo, en nuestro grupo de estudio el 95% de los niños presentó niveles de colesterol normales. Por otro lado los diferentes factores de RCV podrían afectar el GIM después de una exposición mas prolongada en el tiempo[27].

La raza podría influenciar el efecto de los factores RCV en el compromiso del GIM. Croymans y cols.[25] en un estudio en adolescentes de diferentes razas encontró que si bien los adolescentes hispanos tenían mayores factores de RCV que los niños de otras razas, presentaron un GIM menor.

Una limitación de nuestro estudio es que al ser un estudio transversal no permite establecer relaciones temporales ni de causalidad entre las variables estudiadas y el aumento del GIM, por lo cual, son necesarios estudios longitudinales para comprobar esta asociación. Otra limitación es que para encontrar diferencias entre los obesos con y sin SM necesitaríamos una tamaño muestral mayor al calculado.

En resumen, este estudio proporciona apoyo adicional a la importancia de la obesidad infantil en la aterosclerosis prematura. En nuestra población, ya los adolescentes obesos sin otros factores de RCV presentan un aumento del GIM. Si consideramos además que el IMC durante la niñez se asocia a un aumento en el GIM en la edad adulta[4,28,29], es de suma importancia desarrollar programas preventivos durante la niñez que lleven a evitar la aparición de obesidad. Además nuestro estudio demostró que la medición ecográfica del GIM en la arteria carótida interna se correlacionó más fuertemente con los factores de RCV que el GIM medido en el bulbo, lo que nos indica que la medición del GIM en la carótida interna es más sensible para evaluar RCV.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por la Sociedad Chilena de Pediatría. Agradecemos la ayuda técnica del bioquímico señor Juan Salas del laboratorio clínico del Hospital Roberto del Rio.

Referencias

1. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile. Determinants and consequences. *Public Health Nutr* 2002; 5: 123-8.
2. Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 200-4.
3. Pi-Sunyer F. Pathophysiology and Long-Term Management of the Metabolic Syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 174S-180S.
4. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, Berenson GS. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 749-56.
5. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271-6.
6. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communi-

ties (ARIC) Study, 1987¡V1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
7. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
8. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004; 27: 2506-8.
9. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006; 50: 113-8.
10. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 337-44.
11. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz E, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 378-82.
12. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F.A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007; 190: 416-22.
13. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Amar J, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Ferrieres J. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006; 186: 345-53.
14. Reinehr T, Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 199: 193-200.
15. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39: 43-55.
16. NCHS-CDC. Diciembre del 2002, http://www.cdc.gov/growthcharts.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
18. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.
19. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.
20. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes* 2004; 28: 852-7.
21. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Disponible en: http://deis.minsal.cl
22. Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebre C, Fiorillo MT, Surace P, Messineo A, Surace M, Alicante S, Cotichini R, Zuin M, Rosmini F, Mele A, Marcucci F. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1195-202.
23. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci* 2010; 18: 278-83.
24. Pall D, Settakis G, Katona E, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, Bereczki D, Fulesdi B; Debrecen Hypertension Study. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 167-72.
25. Croymans DM, Sanchez A, Barth JD, Roberts CK. Carotid intima-media thickness, dietary intake, and cardiovascular phenotypes in adolescents: relation to metabolic syndrome. *Metabolism* 2010; 59: 533-9.
26. Barja S, Acevedo M, Arnaiz P, Berrios X, Bambs C, Guzman B, Carvajal J, Cassis B, Navarrete C. Early markers for atherosclerosis and metabolic syndrome in children. *Rev Med Chil* 2009; 137: 522-30.
27. Schiel R, Beltschikow W, Radon S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res* 2007; 12: 503-8.
28. Raitakari OT, Juonala M, Ka¨ho¨nen M, Taittonen L, Laitinen T, Ma¨ki-Torkko N, Ja¨rvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ro¨nnemaa T, Akerblom HK, Viikari JSA (2003)Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA* 2003; 290: 2277-83.
29. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: The Atherosclerosis Risk in Young Adults Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1383-90.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):198-204
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Análisis de la relevancia y factibilidad de indicadores de calidad en las unidades de nutrición

T. Martín Folguera, J. Álvarez Hernández, R. Burgos Peláez, S. Celaya Pérez, M.ª V. Calvo Hernández, A. García de Lorenzo, P. P. García Luna, J. A. Irles Rocamora, T. Lajo Morales, L. M. Luengo Pérez, C. Mellado Pastor, G. Olveira Fuster, C. Pérez Portabella y A. Vidal Casariego

Grupo de Trabajo de Gestión de la SENPE.

Resumen

Introducción: **La evaluación de la calidad en las actividades sanitarias exige la elección de unos indicadores acordes con los resultados que queremos medir. De todos los posibles, debemos priorizar aquellos que nos permitan obtener la información más relevante sin sobrecargar el trabajo habitual de nuestras Unidades.**

Objetivo: **Conocer la opinión de los socios de SENPE respecto a la relevancia y la viabilidad del uso de una selección de indicadores de calidad para su aplicación en nutrición clínica.**

Métodos: **Encuesta remitida mediante correo electrónico a los socios de SENPE solicitando a los mismos su opinión sobre 12 indicadores de calidad, valorándose cada uno en cuanto a su relevancia y factibilidad de la aplicación en su medio.**

Resultados: **Contestaron 40 encuestados de 40 centros diferentes de 12 comunidades autónomas. En general, los indicadores fueron considerados más relevantes que factibles. Los indicadores mejor puntuados fueron: "identificación en las bolsas de nutrición artificial", "posición semi-incorporada del paciente con nutrición enteral por sonda nasogástrica" y "protocolos clínicos básicos". Considerando los indicadores por grupos (de estructura, proceso o resultado) los mejor valorados fueron: "identificación del paciente en las bolsas de nutrición artificial" (estructura), "posición semi-incorporada" y "protocolos clínicos básicos" (proceso), y "cumplimiento del objetivo calórico" (resultado).**

Conclusión: **Los resultados de la encuesta permiten seleccionar indicadores prioritarios para su aplicación en las Unidades de Nutrición.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:198-204)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5557

Palabras clave: *Indicadores de calidad. Cuidado de la salud. Terapia nutricional. Recogida de datos.*

ANALYSIS OF THE RELEVANCE AND FEASIBILITY OF QUALITY INDICATORS IN NUTRITION SUPPORT

Abstract

Introduction: **The quality assessment in health activities requires the choice of indicators in line with the results we want to measure. Of all possible, we should prioritize those that allow us to obtain the most relevant information without overloading the regular work of our units.**

Objective: **To determine the opinion of the members of SENPE regarding the relevance and feasibility of using a selection of quality indicators designed for use in clinical nutrition.**

Methods: **E-mail survey sent to members of SENPE asking them their views on 12 quality indicators, evaluating each in terms of their relevance and feasibility of implementation in their environment.**

Results: **40 respondents answered from 40 centers in 12 different regions. In general, the indicators were considered more relevant than feasible. The indicators best rated were: "identification in artificial nutrition bags, "semi-recumbent position in patient with nasogastric tube feeding" and "basic clinical protocols". Considering the type of indicator: "patient identification in the bags of artificial nutrition (structure)," a semi-incorporated "and" basic clinical protocols (process), and "fulfillment of the caloric goal" (result).**

Conclusion: **The results of the survey can make a selection of indicators that could be considered for first-line introduction in a Nutrition Unit.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:198-204)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5557

Key words: *Quality indicators. Health care. Nutrition therapy. Data collection.*

Correspondencia: Julia Álvarez Hernández.
E-mail: Julia.alvarez@movistar.es

Recibido: 8-XI-2011.
Aceptado: 8-XI-2011.

Abreviaturas

SENPE: Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral.

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.

CSJA: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

SCCM: Society for Critical Care Medicine.

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Introducción

La introducción progresiva de la cultura de la calidad en la asistencia sanitaria ha hecho que ésta vaya experimentando un profundo cambio en su concepción organizativa. Los clínicos, que han pasado de ejercer su labor basándose en sus conocimientos y experiencia para luego, en un proceso de aprendizaje continuado, incorporar la medicina basada en la evidencia, se han visto inmersos de lleno en este proceso. El objetivo no es solo ofrecer una prestación sanitaria del máximo nivel científico, sino además obtener la plena satisfacción de todos los grupos de interés (pacientes, familiares, gestores, proveedores, equipo asistencial y sociedad).

Como parte central de esta tendencia, el uso de indicadores de calidad se está convirtiendo en un elemento fundamental en gestión sanitaria. En este contexto, un indicador es un instrumento de medida utilizado para monitorizar los aspectos más importantes de las diferentes áreas y actividades del sistema sanitario, que definen un criterio de calidad.

Los indicadores deben estar enfocados a dimensiones concretas de la calidad de la atención sanitaria, como la accesibilidad, la satisfacción de los pacientes, los resultados en salud, la seguridad o la continuidad de cuidados. Por otro lado, es conveniente que los indicadores cumplan una serie de requisitos básicos, entre los que se encuentran: que valoren aspectos de la asistencia considerados fundamentales (relevancia), que estén basados en la evidencia científica disponible, que permitan la transmisión rápida de la información (agilidad), que los resultados sean reproducibles cuando el indicador es utilizado por observadores diferentes (fiabilidad) y que exista la posibilidad de hacer comparaciones entre centros[1]. El seguimiento continuado del indicador en el seno de un sistema de autoevaluación, permitirá identificar problemas y oportunidades de mejora, así como valorar el resultado de las medidas correctoras que se vayan tomando.

Las Unidades de Nutrición, con su estructura multidisciplinar y posición central dentro de la organización de un hospital, suponen sin duda un terreno adecuado para la aplicación de medidas para la mejora de la calidad[2-4]. De este modo, recientemente la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) publicó un libro[5] en el que se presentaban con detalle 42 indicadores de calidad para su aplicación en unidades de nutrición clínica, junto con la bibliografía que respalda su uso. Con anterioridad, en el proceso de nutrición de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (CSJA)[6] ya se habían presentado 6 indicadores, algunos de ellos similares a los recogidos en el libro de SENPE. Finalmente, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un artículo monográfico[7] presentó sus 97 estándares de práctica del farmacéutico hospitalario en el soporte nutricional especializado, distribuidos en 12 procesos a los que se añadía un decimotercero donde se establecía la metodología para su evaluación.

Sin embargo, la integración real de los indicadores de calidad en nuestro quehacer diario supone un reto que no está libre de inconvenientes, entre los que el factor tiempo y la carga añadida de trabajo son especialmente relevantes. Evidentemente, puede no ser viable medir, monitorizar y evaluar a la vez un número elevado de indicadores. Por lo tanto, es necesario hacer una cuidadosa selección de los que se van a usar para evitar sobrecargas excesivas.

Objetivos

El grupo de trabajo de gestión de SENPE se planteó entre sus objetivos iniciales la selección de un grupo de indicadores más restringido que pudiera considerarse como un "mínimo recomendable" para su seguimiento en las Unidades de Nutrición del país. El objetivo del estudio fue realizar una encuesta entre las Unidades de Nutrición para valorar un grupo de indicadores en función de su relevancia y factibilidad.

Métodos

Estudio transversal realizado a través de una encuesta enviada a los responsables de las Unidades de Nutrición de los hospitales españoles con miembros de SENPE entre sus integrantes, mediante correo electrónico.

Para la elaboración de la encuesta, el grupo de trabajo seleccionó 12 indicadores (tabla I) para su evaluación por los socios: 10 procedentes del libro de SENPE y 2 del proceso de nutrición de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. De ellos 2 eran de estructura, 7 de proceso y 3 de resultado. La encuesta fue remitida mediante correo electrónico en febrero de 2010 a los miembros de SENPE.

Se solicitaba que se valorase cada indicador en una escala de 0 a 10, en cuanto a su relevancia (repercusión potencial de su aplicación) y factibilidad (posibilidad de su introducción en la práctica y manejo de la información que generase) en función de cómo venía descrito cada indicador en el documento de referencia.

Para la puntuación global decidimos efectuar tres análisis diferentes, en función del peso que se daba a

Tabla I
Indicadores de calidad en Nutrición Clínica incluidos en la encuesta. Entre paréntesis la denominación abreviada de cada indicador

Indicadores de estructura

– Indicador número 4: identificación del paciente y de los nutrientes en las bolsas de nutrición artificial ("identificación bolsas").
– Indicador número 6: bombas de infusión en el soporte nutricional especializado ("bombas").

Indicadores de proceso

– Indicador número 7: protocolos clínicos básicos ("protocolos").
– Indicador número 13: identificación de pacientes en riesgo de malnutrición ("cribado").
– Indicador número 14: valoración del estado nutricional ("valoración").
– Indicador número 23: posición semi-incorporada del paciente con nutrición enteral por sonda nasogástrica ("posición semi-incorporada").
– Indicador número 26: monitorización de la nutrición enteral ("monitorización NE").
– Indicador número 31: monitorización y mantenimiento de los valores apropiados de glucemia ("glucemia").
– Indicador 5CSJA: porcentaje de consultas externas de acto único realizadas en la unidad de nutrición clínica y dietética ("acto único").

Indicadores de resultado

– Indicador número 37: cumplimiento del objetivo calórico ("objetivo calórico").
– Indicador número 40: calidad percibida en una unidad de nutrición clínica y dietética ("calidad percibida").
– Indicador 6CSJA: porcentaje de satisfacción de los pacientes con la dieta hospitalaria ("satisfacción dieta").

ambos aspectos de cada indicador: equilibrado (1/2 relevancia y 1/2 factibilidad), predominio relevancia (2/3 relevancia y 1/3 factibilidad) y predominio factibilidad (1/3 relevancia y 2/3 factibilidad).

Los resultados se introdujeron en una base de datos y fueron explotados mediante el programa SPSS V15. Los datos se expresan mediante la media y el error típico al 95% de confianza.

Resultados

Recibimos un total de 40 encuestas adecuadamente cumplimentadas, procedentes de 40 centros diferentes situados en 12 comunidades autónomas. En la mayoría de los casos contestaba el coordinador o responsable del área de Nutrición perteneciente a la Unidad de Nutrición (20) o al Servicio de Endocrinología y Nutrición (8), Servicio de Medicina Intensiva (4), Farmacia (5) y otros servicios (3). Los resultados de la encuesta se recogen en la figura 1 y la tabla II.

Relevancia. El indicador considerado más relevante por los encuestados y con un elevado grado de acuerdo (IC95% 9,3 – 9,8), fue el número 13 "cribado". Con una valoración también elevada le siguen los indicadores número 4 "identificación bolsas", número 14 "valoración" y número 7 "protocolos".

Factibilidad. Excepto para los dos indicadores de estructura, en los que ocurre a la inversa, la puntuación de factibilidad es más baja que la de relevancia. El indi-

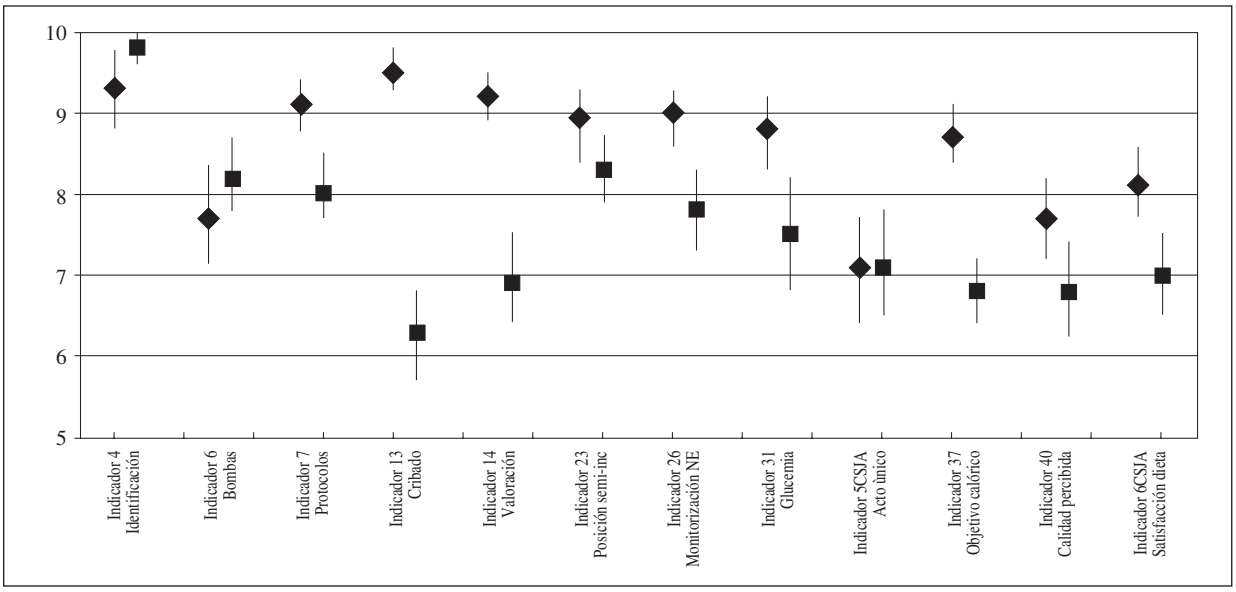


Fig. 1.—Puntuación obtenida según relevancia (♦) y factibilidad (■).

Tabla II
Resultados de la encuesta de indicadores de calidad en nutrición clínica

Indicador	*Relevancia*		*Factibilidad*		*Equilibrado*		*Predominio Relevancia*		*Predominio Factibilidad*	
	Media	*IC 95%*	*Media*	*IC 95%*	*Media*	*IC 95%*	*Media*	*IC 95%*	*Media*	*IC 95%*
Indicadores de estructura										
Identificación bolsas	9,3	8,8-9,8	9,8	9,6-10	9,5	9,2-9,8	9,4	9,1-9,8	9,6	9,4-9,9
Bombas	7,7	7,1-8,4	8,2	7,8-8,7	8,0	7,5-8,4	7,9	7,4-8,4	8,0	7,6-8,5
Indicadores de proceso										
Protocolos	9,1	8,8-9,4	8,0	7,7-8,5	8,6	8,3-8,9	8,8	8,5-9,1	8,4	8,1-8,8
Cribado	9,5	9,3-9,8	6,3	5,7-6,8	7,9	7,6-8,2	8,5	8,2-8,8	7,4	7-7,9
Valoración	9,2	8,9-9,5	6,9	6,4-7,5	8,1	7,7-8,4	8,5	8,2-8,8	7,7	7,3-8,1
Posición semi-inc	8,9	8,4-9,3	8,3	7,9-8,7	8,6	8,2-8,9	8,7	8,3-9,0	8,5	8,1-8,8
Monitorización NE	9,0	8,6-9,3	7,8	7,3-8,3	8,4	8,0-8,8	8,6	8,3-8,9	8,2	7,8-8,6
Glucemia	8,8	8,3-9,2	7,5	6,8-8,2	8,2	7,7-8,6	8,4	7,9-8,8	8,0	7,4-8,5
Acto único	7,1	6,4-7,7	7,1	6,5-7,8	7,1	6,6-7,6	7,1	6,6-7,6	7,1	6,6-7,7
Indicadores de resultado										
Objetivo calórico	8,7	8,4-9,1	6,8	6,4-7,2	7,8	7,5-8,1	8,1	7,8-8,4	7,5	7,1-7,8
Calidad percibida	7,7	7,2-8,2	6,8	6,2-7,4	7,2	6,7-7,7	7,4	6,9-7,8	7,1	6,6-7,6
Satisfacción dieta	8,1	7,7-8,6	7,0	6,5-7,5	7,6	7,2-7,9	7,8	7,4-8,1	7,4	7,0-7,8

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

cador mejor valorado en este aspecto, también con un grado de acuerdo muy elevado, fue el número 4 "identificación bolsas". Le siguen por orden los indicadores 23 "posición semi-incorporada", 6 "bombas" y 7 "protocolos".

Puntuación global. Los indicadores mejor puntuados coincidieron en las tres modalidades de valoración global: "identificación bolsas", "posición semi-incorporada" y "protocolos".

De los *indicadores de estructura,* el mejor valorado tanto en relevancia como en factibilidad, así como en los tres análisis globales fue el número 4 "identificación bolsas".

Entre los *indicadores de proceso* se consideró más relevante el 13 "cribado" y más factible el 23 "posición semi-incorporada", siendo este último el mejor valorado en el análisis combinado equilibrado y con predominio de la factibilidad. Sin embargo, si se da mayor peso a la relevancia, puntúa mejor el número 7 "protocolos".

En cuanto a los *de resultado* el más valorado en su factibilidad fue 6 del SAS "satisfacción dieta", mientras que en relevancia lo fue el indicador número 37 "objetivo calórico". Este último tuvo la mejor puntuación en los tres análisis combinados.

Discusión

Hasta donde sabemos, esta es la primera iniciativa de estas características que tiene lugar en el ámbito de la nutrición clínica. Como era de esperar, en general la puntuación obtenida por la mayoría de los indicadores es más elevada en su relevancia que en su factibilidad. Ello es especialmente llamativo en algunos criterios que se consideran importantes pero poco aplicables, como ocurre con los indicadores número 13 "cribado" y número 14 "valoración".

El primero fue además el indicador mejor valorado en cuanto a relevancia, en consonancia con la importancia creciente que se está dando en nuestro ámbito al cribado universal de la malnutrición en los hospitales[8-11]. El cribado es el primer paso en la atención nutricional del paciente. En diversos estudios, los pacientes identificados como desnutridos mediante un método de cribado presentan mayor estancia hospitalaria e incidencia de complicaciones[12]. Se recomienda que el test de cribado sea de aplicación precoz y sencilla, aplicable por personal no especializado y con adecuado valor predictivo en la identificación del paciente en riesgo nutricional. A su vez debe ser el primer paso de una valoración nutricional más exhaustiva y así llevar a un adecuado diagnóstico y codificación de la malnutrición. Existen varios métodos para la detección precoz de la malnutrición[13-17]. El método de cribado que recomienda ESPEN para su uso en pacientes hospitalizados es el Nutritional Risk Screening (NRS 2002)[18], que comienza por cuatro preguntas sencillas de pre-cribado y sigue, en caso de darse alguna respuesta afirmativa, con una breve valoración nutricional (pérdida de peso, índice de masa corporal y reducción en la ingesta) y de

la gravedad de la enfermedad. Si la puntuación en el NRS 2002 es superior o igual a 3 se considera que el paciente presenta desnutrición o se encuentra en riesgo nutricional y se debe aplicar un plan de cuidados nutricionales.

Aún disponiendo de estas herramientas, es conocido que la implantación universal de un sistema de cribado presenta múltiples dificultades (déficit formativo, visión de la malnutrición como un problema colateral sobre el que no se puede intervenir, escaso conocimiento de la existencia de herramientas para su detección, insuficiente implantación de las unidades de nutrición, dificultades en el manejo de la información que se genera o temor a un aumento de la carga de trabajo), que de algún modo han influido en la opinión de los encuestados, obteniendo la puntuación más baja de todos los indicadores en cuanto a factibilidad.

A diferencia del resto de indicadores, los criterios de estructura son considerados más factibles que relevantes, destacando la elevada consideración en ambos aspectos del número 4 "identificación bolsas". Este último fue el indicador de estructura mejor valorado. Su justificación viene dada porque un etiquetado correcto evita errores en la administración de nutrición artificial (dimensión seguridad). Se mide calculando la proporción de pacientes con etiquetado correcto de la bolsa frente al total de pacientes con bolsa de nutrición artificial. El estándar orientativo es el 100%. Se considera que un etiquetado correcto implica la identificación clara del paciente, la cantidad de nutrientes y aditivos en la bolsa, su volumen y velocidad de administración, las condiciones de conservación, caducidad del envase cerrado y tras su apertura, y la vía de administración indicada. Dicha recomendación viene recogida en las recomendaciones prácticas de nutrición enteral de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)[19], así como en los estándares de soporte nutricional especializado de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en el que se detallan ocho estándares de práctica sobre etiquetado[7].

El indicador número 23 "posición semi-incorporada" es el que mejor puntúa entre los de proceso. Afecta a las dimensiones de efectividad y seguridad. Su justificación se basa en que esta posición disminuye la incidencia de regurgitación, vómitos, aspiración y neumonía por aspiración en pacientes críticos[20,21]. Se mide calculando el porcentaje de pacientes que están colocados en un ángulo igual o superior a 30º (hasta 45º). El estándar orientativo es el 100%. Esta recomendación viene recogida en la guía para pacientes críticos de la Society for Critical Care Medicine (SCCM) y ASPEN[22], en las recomendaciones prácticas de nutrición enteral de ASPEN[19] y en la guía canadiense de pacientes críticos en ventilación mecánica[23].

Otros indicadores de proceso con una elevada valoración son el número 7 "protocolos" y el número 26 "monitorización NE". En el libro de indicadores de SENPE, se recoge que los protocolos clínicos tienen por objetivo tanto homogeneizar la asistencia como servir de herramienta que facilite y agilice la toma de decisiones, debiendo estar actualizados y adecuar las pautas de actuación a las posibilidades de cada centro[24-27]. Este criterio afecta a las dimensiones adecuación, eficiencia, efectividad y seguridad. Algunos protocolos que se proponen son la historia nutricional, diarrea asociada a nutrición enteral y la elección de vía de administración y de fórmula de nutrición enteral, entre otros. El indicador se mide examinando el listado de protocolos de la unidad, siendo el estándar orientativo la existencia de los mismos.

El criterio de monitorización de la nutrición enteral viene justificado por ser imprescindible para detectar si el aporte calórico es el adecuado y si se presentan complicaciones. La adherencia a protocolos disminuye las complicaciones y mejora los resultados del tratamiento con nutrición enteral[28-30] (dimensiones efectividad, eficiencia y seguridad). El indicador se mide calculando el porcentaje de pacientes monitorizados del total de pacientes que reciben nutrición enteral. El estándar orientativo es el 100%.

El indicador de resultado mejor valorado fue el 37 "objetivo calórico", que se justifica por un aumento de la morbilidad cuando los aportes son superiores o inferiores a las necesidades calóricas[30-33]. Afecta a las dimensiones de resultado, eficiencia y riesgo. Además se proponen estrategias para evaluar la adherencia y mejorar el cumplimiento. El indicador se mide calculando el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo calórico de los pacientes atendidos por la unidad de nutrición (estándar orientativo 100%). En la guía para pacientes críticos de SCCM/ASPEN y la de nutrición parenteral de ESPEN para pacientes críticos[34] se recomienda identificar precozmente y cubrir adecuadamente las necesidades calóricas de los pacientes.

Como limitación metodológica, reconocemos el riesgo de sesgo de muestreo al tratarse de un estudio realizado mediante encuesta. Sin embargo, teniendo en cuenta que en un estudio realizado en 2001 se deduce que en ese año había en España 129 hospitales con algún tipo de estructura organizada para la atención en nutrición clínica[35], y sin tener datos más recientes, el hecho de recibir contestación de aproximadamente un tercio de los mismos (40 hospitales de 12 comunidades autónomas diferentes) indica la validez de la muestra. Por otra parte, la heterogeneidad de la muestra en cuanto a la variedad de servicios de los que proceden los encuestados, además de poner de manifiesto el carácter multidisciplinar de SENPE, puede reflejar la realidad de las Unidades de Nutrición en nuestro medio.

Conclusión

En general, los indicadores se consideran más relevantes que susceptibles de ser implantados. Como es lógico, ello supone una dificultad a la hora de su incorporación entre las herramientas de gestión de las Unidades de Nutrición y a la vez resalta la necesidad de

hacer una selección cuidadosa de los mismos, priorizando con el fin de obtener el máximo rendimiento sin sobrecargar innecesariamente.

Nos preocupa el hecho de que el despistaje de desnutrición hospitalaria sea el indicador considerado de mayor relevancia pero de menor factibilidad, por lo que creemos que debe ser considerado un objetivo prioritario averiguar las dificultades para su implementación.

No se trata únicamente de medir, sino también de analizar, corregir y evaluar, tomando como modelo el conocido ciclo de mejora continua, con el objetivo de prestar la mejor asistencia posible a nuestros pacientes, fin último y razón de ser de todo profesional de la Medicina. Por último, es importante tener presente que el uso de indicadores debe ir integrado en el seno de un programa de gestión del proceso asistencial, teniendo en cuenta el curso de la enfermedad y sus posibles complicaciones, así como los resultados esperados y riesgos del tratamiento.

Si tuviéramos que hacer una selección de indicadores considerados de primera línea, a la vista de los resultados de la encuesta, ésta sería:

- Indicador 4 (de estructura): identificación del paciente y de los nutrientes en las bolsas de nutrición artificial.
- Indicador 7 (de proceso): protocolos clínicos básicos.
- Indicador 23 (de proceso): posición semi-incorporada del paciente con nutrición enteral por sonda nasogástrica.
- Indicador 26 (de proceso): monitorización de la nutrición enteral.
- Indicador 37 (de resultado): cumplimiento del objetivo calórico.

Aunque esta selección puede servir de orientación, en modo alguno pretende ser vinculante para todos los centros, con adaptaciones individuales a las circunstancias[36]. Futuros estudios permitirán evaluar la implantación y evaluación en las Unidades de Nutrición de los indicadores seleccionados.

Referencias

1. Guía de mejora de diseño y mejora continua de procesos asistenciales: calidad por sistema. Consejería de Salud (2001). Junta de Andalucía.
2. García de Lorenzo A, Álvarez J, Burgos R, Cabrerizo L, Farrer K, García Almeida JM, García Luna PPP, García Peris P, del Llano J, Planas M, Piñeiro G. Modelos de gestión en nutrición clínica. Puntos débiles y puntos fuertes. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 135-137.
3. Schoenenberger Arnaiz JA, Rodríguez Pozo A. Protocolización de la nutrición artificial por vía parenteral. Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso. *Nutr Hosp* 2010; 25 (1): 26-33.
4. Gulín Dávila J, López García VM. Aplicación de estándares a la monitorización del soporte nutricional parenteral en el paciente adulto. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 443-448.
5. Culebras JM, del Llano J, García-Luna PP, León M, Montejo JC, Piñeiro G, Planas M, Quecedo L. Coordinador: García de Lorenzo A. Indicadores de calidad para las unidades de nutrición clínica. Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral, 2008.
6. Nutrición clínica y dietética: proceso de soporte. Consejería de salud, 2006. Junta de Andalucía.
7. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado: desarrollo y criterios de evaluación. Grupo de Nutrición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2009; 33 (Suppl. 1): 3-80.
8. Álvarez J, del Rio J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, Olveira G, Irles JA, Piñeiro G; Grupo de Documentación de SENPE. Documento SENPE-SEDOM sobre la codificación de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2008; 23 (6): 536-540.
9. García de Lorenzo A, Álvarez J, Calvo V, de Ulíbarri JI, del Rio J, Galban C, García Luna PP, García Peris P, La Roche F, León M, Planas M, Pérez de la Cruz A, Sánchez C, Villalobos JL. Conclusiones del II Foro de Debate SENPE sobre desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2): 82-87.
10. García de Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011; 26 (4): 701-710.
11. Ulibarri JI, Burgos R, Lobo G, Martínez MA, Planas M, Pérez de la Cruz A, Villalobos JL; grupo de trabajo de desnutrición de SENPE. Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo de desnutrición en los pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 467-472.
12. Mueller C, Compher C, Ellen DM; ASPEN Board of Directors. ASPEN Clinical Guidelines: nutrition screening, assessment and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35 (1): 16-24.
13. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004; 23 (5): 1104-1112.
14. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z and an 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 (3): 321-336.
15. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116-122.
16. Ulíbarri JI, González-Madroño A, González P, Fernández G, Rodríguez F, Mancha A, Díaz A. Nuevo procedimiento para la detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2002; 17 (4): 179-188.
17. Villalobos JL, García-Almeida JM, Guzmán JM, Rioja R, Osorio D, Rodríguez-García LM, del Río J, Ortiz C, Gutiérrez-Bedmar M. Proceso INFORNUT: validación de la fase de filtro — FILNUT— y comparación con otros métodos de detección precoz de desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2006; 21 (4): 491-504.
18. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening. *Clin Nutr* 2002; 22 (4): 415-421.
19. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel; ASPEN Board of Directors. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (2): 122-67.
20. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-58.
21. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009; 24 (4): 515-522.
22. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; ASPEN Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision ad assessment of nutrition therapy in the adult critically

ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (3): 277-316.
23. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 355-73.
24. Ferrero López 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 (5): 588-595.
25. Heredero Gálvez E, Botella Romero F, Lizán García M, Herruzo Cabrera R. Impacto de la introducción de un programa de nutrición parenteral por la unidad de nutrición clínica en pacientes quirúrgicos. *Nutr Hosp* 2009; 24 (1): 68-72.
26. Cánovas Gaillemin B, Sastre Martos J, Moreno Segura G, Llamazares Iglesias O, Familiar Casado C, Abad de Castro S, López Pardo R, Sánchez-Cabezudo Muñoz MA. Comparación de resultados previos y posteriores a la aplicación de un protocolo de actuación en cirugía bariátrica. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 116-121.
27. Martínez Núñez ME, Hernández Muniesa B. Prevención del síndrome de realimentación. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 1045-1048.
28. Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170 (2): 197-204.
29. Mackenzie SL, Zygun DA, Whithmore BL, Doig CJ, Hameed SM. Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (2): 74-80.
30. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004; 125 (4): 1446-57.
31. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* 1982; 92: 771-79.
32. Dickerson RN. Optimal caloric intake for critically ill patients: first, do no harm. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 48-54.
33. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, AL-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, Kahoul SH, Britts R. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (3): 569-577.
34. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 387-400.
35. Soto A, Tofé S, León M, García-Luna PP. Estudio sobre la situación organizativa y asistencial de la nutrición clínica hospitalaria en España: de 1995 a 2001. *Endocrinol Nutr* 2003; 50 (1): 8-13.
36. Peiró S. Los indicadores deben bajar a las trincheras. *Rev Calid Asist* 2004; 19 (6): 361-2.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):205-208
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea

J. G. Oliva García[1], F. Pereyra-García Castro[1], J. P. Suárez Llanos[1], P. Ríos Rull[2], J. Breña Atienza[2] y J. E. Palacio Abizanda[1]

[1]Servicio de Endocrinología y Nutrición. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

Resumen

Introducción: **El Trasplante Autólogo de Médula Ósea (TASPE) conlleva un alto estrés metabólico. La glutamina es considerada se ha mostrado eficaz en estados catabólicos severos, aunque hay estudios contradictorios.**

Objetivos: **Valorar el efecto del tratamiento con nutrición parenteral (NP) suplementada con glutamina en el desarrollo de mucositis y en la estancia media hospitalaria en pacientes sometidos a TASPE.**

Metodología: **Estudio retrospectivo de pacientes con TASPE efectuados entre 2006 y 2009. En 2008 se introdujo de forma protocolizada la adición de 1 vial de L-alanil-L-glutamina (20 g) en las fórmulas de NP de dichos pacientes. Se seleccionaron aleatoriamente 13 historias a partir de dicha fecha (grupo glutamina) y 13 historias anteriores (grupo control) (n = 26). Se comparó el grado de mucositis y la estancia hospitalaria en los dos grupos. En el subgrupo de pacientes tratados con glutamina, se comparó la dosis de glutamina que recibieron los pacientes que desarrollaron algún grado mucositis con aquellos que no presentaron dicha complicación.**

Resultados: **Estancia media: 27,8 ± 7,4 días (grupo control) *vs* 20,3 ± 5,3 días (grupo glutamina) (p = 0,01). La gravedad de la mucositis fue menor en el grupo glutamina (p = 0,02). La dosis de L-alanail-L-glutamina ajustada por peso en los pacientes que no desarrollaron mucositis fue mayor que en los que la desarrollaron (0,32 *vs* 0,24 g/kg/día; p = 0,02).**

Conclusiones: **La suplementación con glutamina reduce el grado de mucositis y la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a transplante autólogo de médula ósea. El grado de mucositis es menor en el subgrupo de pacientes que reciben dosis más elevadas de glutamina.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:205-208)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5541

Palabras clave: *Glutamina. Nutrición parenteral. Trasplante de médula ósea.*

Correspondencia: José Gregorio Oliva García.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
Ctra. del Rosario, 145.
38010 Santa Cruz de Tenerife. Canarias. España.
E-mail: olivajg@gmail.com

Recibido: 4-X-2011.
Aceptado: 18-X-2011.

EFFICACY OF PARENTERAL GLUTAMINE IN PATIENTS UNDERGOING BONE MARROW TRANSPLANTATION

Abstract

Introduction: **Autologous bone marrow transplant (ABMT) represents a high metabolic stress. Glutamine has proven to be effective in severe catabolic states, although there are controversial studies.**

Objectives: **To assess the effect of parenteral nutrition (PN) therapy supplemented with glutamine on the occurrence of mucositis and mean hospital stay in patients submitted to ABMT.**

Methods: **Retrospective study of patients submitted to ABMT between 2006 and 2009. In 2008, one vial of L-alanyl-L-glutamine (20 g) was added by protocol to the PN formulations of these patients. Thirteen clinical charts since that date (glutamine group) and 13 previous charts (control group) were randomly selected (n = 26). We compared the degree of mucositis and hospital stay in both groups. In the subgroup of glutamine-treated patients, we compare the glutamine dose in the patients developing some degree of mucositis with that of those not having this complication.**

Results: **Mean hospital stay: 27.8 ± 7.4 days (control group) *vs.* 20.3 ± 5.3 days (glutamine group) (p = 0.01). The severity of mucositis was lower in the glutamine-treated group (p = 0.02). The weight-adjusted dose of L-alanyl-L-glutamine in the patients not developing mucositis was higher than in the other ones (0.32 *vs.* 0.24 g/kg/day; p = 0.02).**

Conclusions: **Glutamine supplementation reduces the degree of mucositis and hospital stay in patients submitted to autologous bone marrow transplantation. The degree of mucositis is lower in the subgroup of patients receiving higher doses of glutamine.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:205-208)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5541

Key words: *Glutamine. Parenteral nutrition. Bone marrow cell transplantation.*

Abreviaturas

TASPE: Transplante autólogo de médula ósea.
NP: Nutrición parenteral.
IMC: Índice de masa corporal.

Introducción

El Trasplante Autólogo de Médula Ósea (TASPE), es un tratamiento utilizado en las neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. La quimioterapia y/o radioterapia asociadas a que están sometidos estos pacientes, induce efectos secundarios, con un alto estrés metabólico. El status nutricional del paciente transplantado se va a ver afectado fundamentalmente por dos factores: 1) la pérdida de integridad del tubo digestivo (mucositis), con la consecuente alteración de la absorción de nutrientes y de la capacidad de ingerir alimentos; 2) la aplasia medular, que origina un aumento del riego de infecciones[1].

La glutamina es considerada como un aminoácido condicionalmente esencial, debido a que en circunstancias de alto estrés metabólico las necesidades del mismo exceden la capacidad del organismo para producirla[2]. Es el aminoácido libre más abundante, actuando como elemento clave en el transporte de nitrógeno, la regulación de la síntesis proteica, la amoniogénesis renal (regulación del equilibrio ácido-base) y la neoglucogénesis hepática. Además, actúa como fuente de energía para células con alta tasa de replicación, como los enterocitos y las células del sistema inmune[3-6]. Estas características la convierten a priori en un elemento esencial en el soporte nutricional de los pacientes sometidos a TASPE. No obstante, los estudios publicados acerca de su eficacia muestran datos contradictorios[7-12].

El presente estudio se efectuó con el propósito de valorar el efecto del soporte nutricional parenteral suplementado con glutamina en el desarrollo de mucositis y en la estancia media hospitalaria en pacientes sometidos a TASPE.

Material y métodos

Se efectúo un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron pacientes sometidos a TASPE por causa diferente a la leucemia ingresados en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife) entre 2006 y 2009 y que recibieron tratamiento con nutrición parenteral. El criterio de tratamiento nutricional fue el mismo para ambos grupos de tratamiento.

En enero/2008 se introdujo de forma protocolizada en nuestro centro hospitalario la adición de 1 vial de L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven® 100 ml, 20 g) en todas las fórmulas de nutrición parenteral (NP) de pacientes sometidos a TASPE. Se seleccionaron aleatoriamente 13 historias clínicas a partir de dicha fecha (casos: grupo glutamina) y 13 historias con anterioridad a la misma (grupo control) (n = 26).

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, fecha del transplante, patología de base, fecha de inicio de la nutrición parenteral, días de nutrición parenteral, peso, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal, albúmina pre-transplante, grado de mucositis y estancia hospitalaria.

Se comparó el grado de mucositis en los dos subgrupos de pacientes (U de Mann-Whitney), así como la estancia hospitalaria (T-Student para muestras independientes). En el subgrupo de pacientes tratados con glutamina, se comparó el peso de los pacientes que desarrollaron algún grado mucositis con aquellos en los que no se presentó dicha complicación (T-Student para muestras independientes).Se consideró significativa una probabilidad mayor del 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Se incluyeron un total de 26 pacientes (13 casos y 13 controles) tratados con NP en el periodo comprendido entre 2006 y 2009.

En el grupo de pacientes tratados con glutamina, los diagnósticos para la indicación de TASPE fueron: mieloma (n = 6) y linfoma (n = 7); siendo en el grupo control: mieloma (n = 3), linfoma (n = 8) y tumores sólidos (n = 2).

Los grupos no presentaban diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a edad, sexo, peso, superficie corporal, IMC, albúmina, momento de inicio y duración de la nutrición parenteral (tabla I).

El grado de mucositis según la clasificación de la OMS fue significativamente menor en el grupo suplementado con glutamina (p = 0,02). Grado de mucositis: 0 (15,4% en los pacientes no suplementados con glutamina —grupo 1— y 46,2% en los transplantados que recibieron Dipetiven® —grupo 2—), 1 (23,1% en grupo 1 y

Tabla I
Características de los pacientes sometidos a TASPE en ambos subgrupos (suplementados vs *no suplementados con glutamina)*

	Grupo control n = 13	*Grupo glutamina n = 13*	*p*
Edad (años)	42 ± 15,1	51,5 ± 11,4	0,12
Sexo (V/M) (%)	69,2/30,8	46,2/53,8	0,23
Peso (kg)	70 ± 16,1	72,9 ± 16,5	0,56
Superf_corp (m^2)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,51
IMC(kg/m^2)	24,9 ± 5	26,2 ± 4.8	0,35
Inicio NP (días)	2,2 ± 1,7	2,2 ± 1,5	0,53
Duracion NP (días)	12,1 ± 6,6	9 ± 2,4	0,76
Albúmina (g/dl)	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,3	0,46

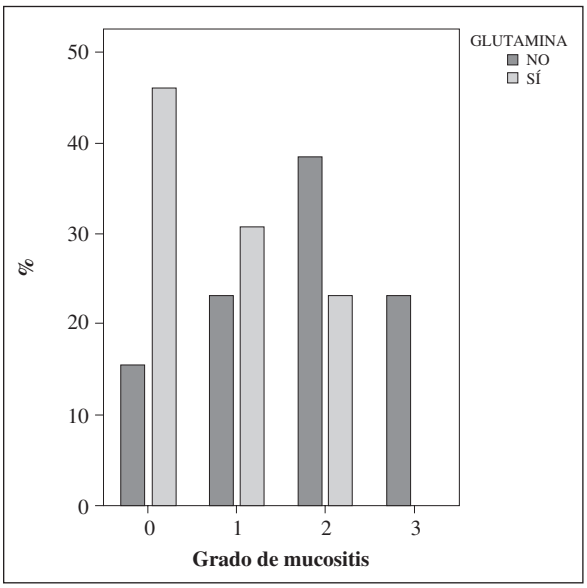


Fig. 1.—Estratificación del grado de mucositis en los 2 subgrupos de pacientes (con/sin glutamina) de acuerdo a la clasificación de la OMS. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas (p = 0,025).

30,8% en grupo 2), 2 (38,5% en grupo 1 y 23,1% en grupo 2), 3 (23,1% en grupo 1 y 0% en grupo 2) (fig. 1).

La estancia media fue de 27,8 ± 7,4 días en el grupo suplementado con glutamina y 20,3 ± 5,3 días en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,01) (fig. 2).

La dosis de glutamina por kg de peso en los pacientes que no desarrollaron mucositis fue mayor que en los pacientes que desarrollaron algún grado de mucositis, como pone de manifiesto la diferencia de peso en ambos subgrupos (61,9 ± 15,6 kg *vs* 82,3 ± 10,9 kg; p = 0,02)

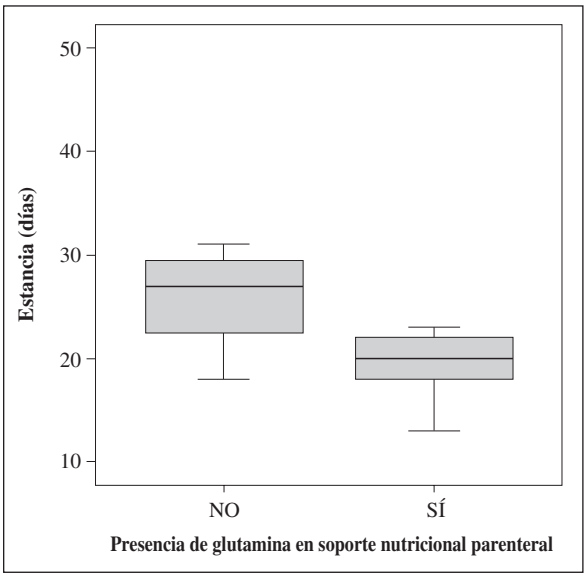


Fig. 2.—Estancia en los 2 subgrupos de pacientes (con/sin glutamina). La diferencia observada es estadísticamente significativa (p = 0,01).

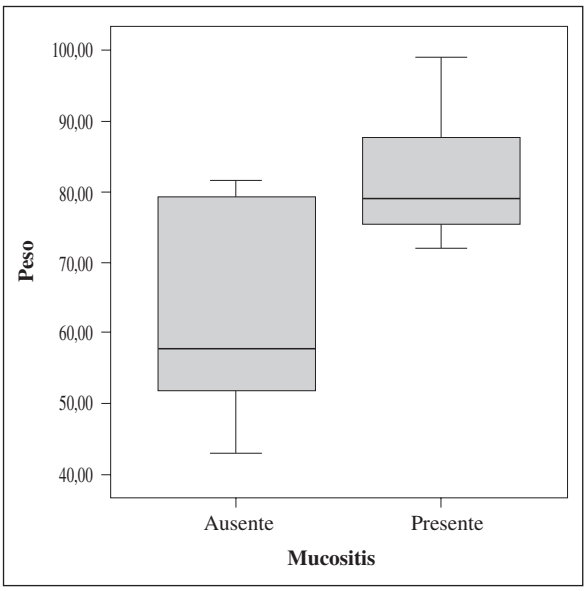


Fig. 3.—Peso en el subgrupo de pacientes tratados con glutamina que desarrollaron mucositis y en el que no presentó dicha complicación. La diferencia observada es estadísticamente significativa (p = 0,02). Como todos los pacientes fueron tratados con la misma dosis de glutamina, dicha diferencia se traduce también en una diferencia en la dosis de glutamina recibida por kg de peso (0,32 g/kg/día en el grupo que no desarrolló mucositis vs *0,24 g/kg/día en el grupo que desarrolló mucositis).*

(fig. 3). Teniendo en cuenta que todos los pacientes recibieron la misma dosis de glutamina (20 g/día de L-alanil-L-glutamina), la diferencia de dosis de glutamina fue igualmente estadísticamente significativa (0,32 *vs* 0,24 g/kg/día de L-alanail-L-glutamina; p = 0,02).

Discusión

Las necesidades de glutamina aumentan en situaciones de estrés catabólico, de manera que en pacientes críticos hay una reducción de sus niveles circulantes. Además, hay una correlación inversa entre los niveles circulantes de dicho aminoácido y el pronóstico de los pacientes[13].

Diferentes trabajos han evaluado la eficacia clínica de la adición de glutamina a las fórmulas de nutrición parenteral en pacientes sometidos a TASPE. Los efectos beneficiosos descritos incluyen una reducción significativa de la estancia y de los costes hospitalarios[7,8], del número de infecciones[8], del tiempo de recuperación de los linfocitos circulantes[9] y de la puntuación obtenida en las escalas de estado de ánimo[7]. No obstante, en algún estudio[10] la suplementación con glutamina se ha relacionado con efectos indeseables: mayor mortalidad, estancia más prolongada, aumento del gasto hospitalario, mucositis oral más grave y mayor duración del tratamiento con opioides. En otros estudios efectuados en nuestro entorno no se encontraron diferencias significativas en la estancia hospitalaria, ni en la presencia de com-

plicaciones hepáticas o infecciosas en los pacientes suplementados con glutamina[11].

En nuestro centro, la adición de dipéptidos de glutamina a las fórmulas de NP se realiza de forma habitual en el paciente sometido a TASPE desde el año 2008. Basándonos en los resultados contradictorios publicados en la literatura, realizamos un estudio retrospectivo con el objetivo de conocer los efectos de la glutamina en la evolución de dichos pacientes.

Según nuestros resultados, los pacientes suplementados con este aminoácido presentaban un menor grado de mucositis ($p = 0,02$) y una menor estancia hospitalaria ($p = 0,01$), cifrándose la diferencia media de estancia en 7,5 días, lo cual coincide con los datos obtenidos en el estudio de Muscaritoli et al.[7]. Además el beneficio clínico parece correlacionarse con la dosis de glutamina administrada, de manera que el grado de mucositis fue significativamente menor en el subgrupo de pacientes suplementados que recibió una dosis mayor de glutamina. Este dato apoya el que a nivel práctico se recomienden en el paciente crítico dosis de L-alanil-glutamina superiores a 0,5 g/kg/día[14].

Los resultados del estudio comportan ciertas reservas dado que no se trata de un estudio de intervención, que el número de pacientes es escaso y que los datos se han recogido de manera retrospectiva y en periodos de tiempo diferentes. No obstante, la complejidad de este tipo de pacientes obliga a la realización de estudios en circunstancias "no ideales", es decir, distintas de las establecidas en los ensayos clínicos y que reflejen la realidad de la práctica clínica diaria.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la suplementación parenteral de glutamina en pacientes sometidos a TASPE se asocia a menor estancia hospitalaria y a menor grado de mucositis, siendo el beneficio clínico mayor con dosis superiores de glutamina (ajustadas en función del peso del paciente).

Referencias

1. Papadopoulou A, Lloyd DR, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996; 75: 208-213.
2. Souba WW. Nutritional support. *N Engl J Med* 1997; 336: 41-8.
3. Meister, A. Metabolism of glutamine. *Physiol* 1956; 36: 103-127.
4. Phromphet-Charat V, Jackson PD, Dass and TC. Welbourne Ammonia partitioning between glutamine and urea: interorgan participation in metabolic acidosis. *Kidney Int* 1981; 20: 598-605.
5. Sies H, Häussinger D. Hepatic glutamine and ammonia metabolism. En: Glutamine metabolism in mammalian tissues (D. Häussinger and H. Sies, eds.). Berlin, 1984. Springer Velarg: 78-97.
6. Planas M, Schwartz S, Arbos MA, Farriol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 299-300.
7. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FP. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183-190.
8. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *JPEN* 1993; 17: 407-413.
9. Ziegler RR, Lorraine S, Toung RD, Benfell K, Extinga M, Hortos K, Rancy B, Morrow F, Jacobs D, Smith RJ, Wilmore DW. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1992; 116: 821-828.
10. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prockazka B. Standardised parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, doublé-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 953-961.
11. Alonso Pérez L, Fernández Vázquez A, Valero Zanuy MA, Gomis Muñoz P, León Sanz M, Herreros de Tejada A. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2010; 25: 49-52.
12. Gómez Candela C, Castillo R, de Cos AI, Iglesias C, Martín MC, Aguado MJ, Ojeda E.Effects of parenteral glutamine in patients submitted to bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2006; 21: 13-21.
13. Plank LD, Hill GL. Similarity of changes in body composition in intensive care patients following severe sepsis or major blunt injury. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 592-602.
14. Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31: 402-6.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):209-212
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Association between maternal perceptions and actual nutritional status for children in a study group in Mexico

M. Guevara-Cruz[1], A. E. Serralde-Zúñiga[2], M.ª E. Frigolet Vázquez-Vela[3], L. Blancas Galicia[4] and L. Islas-Ortega[5]

[1]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. [2]Hospital General de México. [3]Hospital General Dr. Manuel Gea González. [4]Instituto Nacional de Pediatría. [5]Hospital del Niño DIF Hidalgo and Hospital Infantil de Tlaxcala. México.

Abstract

Background: **Mexico has the highest rates of childhood obesity of any country in the world. As an environmental risk factor, family perception and behavior concerning child obesity is thought to have an important influence on the prevention and treatment of obesity.**

Objective: **the aim of this study was to evaluate maternal perceptions of children's weight and to determine whether these perceptions are associated with the actual weight of the children.**

Methods: **A descriptive study was conducted that assessed 273 children and included interviews with their mothers. Maternal perceptions of the children's weight status were compared with the measured weights, statures and body mass indices (BMI).**

Results: **The mean BMIs of the children and mothers were 18.1 ± 3.6 and 27.7 ± 4.7 kg/m², respectively. The perceptions of mothers of children's weight are not associated with actual BMI category of children ($p < 0.0001$). We found 74 children who were overweight and obese (27%); 62.2% of the mothers of these children considered them to be overweight and obese and 37.8% of these mothers felt that their sons were of normal weight when in fact they were overweight ($p = 0.038$).**

Conclusions: **We found no association between actual BMI category of children and their mother's perceptions of their weight. In addition, found that third of mothers with obese or overweight children reported that their children had a normal nutritional status.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:209-212)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5411

Key words: *Maternal perception. Children. Overweight. Obesity. Nutritional status.*

ASOCIACIÓN ENTRE LA PERCEPCIÓN MATERNA Y EL ESTADO NUTRICIONAL REAL DE LOS NIÑOS EN UN GRUPO DE ESTUDIO EN MÉXICO

Resumen

Antecedentes: **México tiene una alta prevalencia de obesidad infantil incluso colocándolo en el primer lugar a nivel mundial. Como un factor de riesgo ambiental, la percepción de la familia y el comportamiento relativo a la obesidad infantil se cree que tiene una influencia importante en la prevención y el tratamiento de la obesidad.**

Métodos: **Estudio descriptivo mediante el que se evaluaron 273 niños y se realizaron entrevistas con sus madres. La percepción materna del estado de nutrición o el peso de los niños se compararon con los pesos medidos, tallas e índices de masa corporal (IMC).**

Resultados: **El IMC promedio de los niños y las madres fueron 18,1 ± 3,6 y 27,7 ± 4,75 kg/m², respectivamente. Las percepciones de las madres acerca del peso de los niños no se correlacionaron con la categoría real del IMC de los niños ($p < 0,0001$). Se encontraron 74 niños (27%) con sobrepeso y obesidad; 62,2% de las madres de estos niños les consideró en la categoría correcta al mencionar que los percibían con sobrepeso y obesidad y 37,8% de estas madres percibieron, que sus hijos tenían un peso normal cuando en realidad tenían sobrepeso ($p = 0,038$).**

Conclusiones: **No se encontró asociación entre la categoría del IMC de los niños y las percepciones de la madre. Además, la tercera parte de las madres con niños obesos o con sobrepeso informaron que sus hijos tenían un estado nutricional normal.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:209-212)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5411

Palabras clave: *Percepción materna. Niños. Sobrepeso. Obesidad. Estado nutricional.*

Correspondence: Martha Guevara-Cruz.
Departamento de Fisiología de la Nutrición.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.
Vasco de Quiroga, 15.
14000 México D. F.
E-mail: marthaguevara8@yahoo.com.mx

Recibido: 2-VI-2011.
1.ª Revisión: 15-VII-2011.
2.ª Revisión: 20-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

Abbreviations

BMI: Body mass indices.
CDC: The Centers for Disease Control and Prevention.

Introduction

Obesity is considered to be a chronic and epidemic disease. Worldwide, it is estimated that 17.6 million children under five years of age are obese.[1] The incidence of childhood obesity continues to increase in Mexico and other countries.[2] According to the National Health and Nutrition Survey, 2006, obesity in five-to eleven-year-old children in Mexico increased by 47% and 77% from 1999 to 2006 in girls and boys, respectively. During this time, rates of overweight and obese children increased by 30%.[3] These statistics clearly indicate the urgency for applying policies that prevent obesity in children.[4]

Although risk factors are difficult to identify, 17 to 20% of conditioning factors that lead to the development of obesity in pediatric ages are thought to be environmental.[5-7] These factors include maternal perceptions about children's nutritional status,[8-10], which were found to represent 10.5 to 79% of the risk in different studies.[11-14]. For these reasons, finding a relationship between parents' perceptions of their children's nutritional status and obesity in children will be useful in preventing overfeeding and obesity**.** Because family influences are fundamental to the prevention and treatment of obesity, knowing the parents' perceptions of their children's weight and the relationship between the perceived and actual weight is crucial. Thus, the aim of the present study was to evaluate maternal perceptions of children's weight and to determine whether these perceptions are associated the actual weight of the children.

Materials and methods

A transversal and descriptive study was carried out at the Children's Hospital of the Central Region of Mexico (Tlaxcala), children between the ages of two and fifteen years who had no chronic pathologies that altered their nutritional status. Mothers' perceptions of their children's weight were assessed using a two-question questionnaire: the first question was: Your children's weight is: normal or not normal; and the second question was Your children's weight is: normal, overweight or obese. Additionally, weight and height data were registered by standardized nutritionist Seca Cuadra 808 scales were used to measure the weights of the children, and height measurements were achieved using a stadimeter (Seca 220, 1 mm dimension). Body mass indices (BMI) were calculated along with BMI percentiles, which were graphed over the percentiles described by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) using sex-differentiated graphs for children between the ages of two and twenty years.

All subjects were informed about the protocol, and written informed consent was obtained from the participants. The study protocol was approved by the Committee of Studies in Humans at the Children's Hospital of the Central Region of Mexico (Tlaxcala).

Statistical analysis

Patients were divided in three groups, established according to the BMI percentiles of the children. Patients with BMI percentiles less than 85 were included in group 1. Group 2 included patients with BMI percentiles between 85 and 94.9, group 3 covered BMI percentiles higher than 95. Also, patients were divided into two groups depending on whether their BMI percentiles were normal (percentiles < 85) or BMI percentiles higher than 85.[15] The sample size was calculated for a national childhood obesity prevalence of 27% (3) with a confidence level of 95%, a standard error of 5% and an accuracy level of ± 5. Data were analyzed using SPSS software, version 10.0, for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Continuous variables were expressed as the means ± standard deviations (SD), and dichotomous and nominal variables were expressed as frequencies and percentages. Chi-squared tests were used to compare nominal variables and the Kappa Index was calculated to evaluate the concordance between maternal perceptions of children's weight and the actual BMIs of the children. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

We included 273 children, of which 43.2% (n = 118) were female and 56.8% were (n = 155) male. The mean age of the study subjects was 8.52 ± 4.12 years, the mean weight was 31.6 ± 16.1 kg, and the mean height was 1.27 ± 0.22 m, resulting in a mean BMI of 18.1 ± 3.6 kg/m^2. There were no differences between boys and girls within any of the weight categories. The mean weight, height and BMI of the mothers were 67.2 ± 12.8 kg, 1.55 ± 7.5 m, and 27.7 ± 4.75 kg/m^2, respectively. We found that 27.2% (n = 74) of the children were either overweight (BMI percentile > 85; n = 42) or obese (BMI percentile > 95; n = 32). Of these 74 patients, 48.6% were female (n = 36) and 51.4% were male (n = 38), while the mean age was 9.5 ± 3.4 years and the mean BMI was 22.1 ± 3.6 kg/m^2. Mothers of overweight children had higher BMI values than mothers of children with lower weights (p = 0.038).

Comparisons between mothers' perceptions of their children's weight and the measured BMI status of the children are shown in figure 1 and tabla I, BMI categories were compared with the percentiles and mater-

nal perceptions of children's nutritional status using the second question of the inquiry presented. No association was observed between the children's BMI and the maternal perception of the children (Kappa index = 0.164). Seventy-eight percent of the mothers correctly classified their children, but 21.6% of the mothers did not recognize their child's actual BMI. On the other hand, 37.8% of mothers with overweight and obese children according to the BMI percentile felt that their children had an adequate weight.

How much the children ate, we found an association between maternal perceptions of increased food intake and overweight and obese children ($p < 0.0001$).

Discussion

Maternal perceptions and family environments are considered to be important risk factors for the development of obesity in children. We evaluated the perceptions of mothers regarding the weight of their children and assessed whether these perceptions were correlated with the actual weights of the children. We found that third of the mothers failed to correctly classify their overweight child as being overweight or obese. This may reflect a failure of the mothers to recognize that their child is overweight or obese, a reluctance of the mothers to admit that their child is overweight or obese, or a lack of understanding of the exact meaning of the terms "overweight" or "obese". This percentage of misclassifications was higher than the percentages reported in other studies.[11,16-19]. The differences between findings may be attributed to differences in sampling, the types of indices used to define the weight status, the BMI-for-age percentile selected to define levels of weight status, the terminology used to describe the weight status, and the age range of children studied.

Results from the present study are relevant to proposed public health strategies in obesity prevention programs. However, possible public health positive effects unlikely to occur if mothers do not recognize that their children are overweight. Therefore, pediatricians should evaluate mothers' capacities to acknowledge that their children are overweight before giving dietary advice. Maternal recognition of children's obesity has a positive effect on the children's life styles by affecting food consumption patterns, promoting nutritional education and stimulating physical activity.[12,20,21] It is therefore very important to provide mothers with a multidisciplinary education (nutritional, psychological and social) to produce a healthy mother-child relationship in relation to body weight.[11]

Mothers who are familiar with the impacts of childhood obesity are good mediators in the prevention of this disease, as they play a role in the meal plans and physical activity patterns of children. Family co-operation is the most important element in the treatment of childhood obesity and the affected child cannot be treated if the parents are not aware of the consequences of being overweight and obese. A child's diet cannot change or improve if the rest of the family continues to maintain the same dietary habits.[22]

Finally, evaluating mothers' perceptions of their children's nutritional status will promote early intervention in the children's eating habits, allowing obesity to be prevented rather than treated once it has already been established.

Acknowledgements

Thank the directors and staff of Hospital Infantil de Tlaxcala, for their support for the realization of this study.

References

1. Organization WH. Global strategy on diet, physical activity and Health. In. Geneva; 2003.
2. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32 (4): 741-760.
3. Shamah-Levy TV-H, Rivera-Dommarco JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. In. Edited by Pública INdS. Cuernavaca, México; 2007.
4. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. Obesity, an emerging problem in pediatrics. Inaugural Conference of the Eight National Congress of the Nutrition Spanish Society, Murcia, October 24-27, 2001. *Nutr Hosp* 2002; 17 (2): 75-79.
5. Faith MS, Rhea SA, Corley RP, Hewitt JK. Genetic and shared environmental influences on children's 24-h food and beverage intake: sex differences at age 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 903-911.
6. Jiménez-Cruz A, Wojcicki JM, Bacardí-Gascón M, Castellón-Zaragoza A, García-Gallardo JL, Schwartz N, Heyman MB. Maternal BMI and migration status as predictors of childhood obesity in Mexico. *Nutr Hosp* 26 (1): 187-193.
7. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM: Body weight perception and dieting behaviour in Spanish population. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5): 580-587.
8. Kain JC, Vio M. Validacion y aplicacion de instruementos para evaluar intervenciones educativas en obesidad de escolares. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 308-318.
9. Cutting TM, Fisher JO, Grimm-Thomas K, Birch LL. Like mother, like daughter: familial patterns of overweight are mediated by mothers' dietary disinhibition. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (4): 608-613.
10. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 869-873.
11. Baughcum AE, Chamberlin LA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC. Maternal perceptions of overweight preschool children. *Pediatrics* 2000; 106 (6): 1380-1386.
12. Maynard LM, Galuska DA, Blanck HM, Serdula MK. Maternal perceptions of weight status of children. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Part 2): 1226-1231.
13. Jain A, Sherman SN, Chamberlin LA, Carter Y, Powers SW, Whitaker RC. Why don't low-income mothers worry about their preschoolers being overweight? *Pediatrics* 2001; 107 (5): 1138-1146.
14. Etelson D, Brand DA, Patrick PA, Shirali A. Childhood obesity: do parents recognize this health risk? *Obes Res* 2003; 11 (11): 1362-1368.
15. Kuczmaski RJ OC, Guo SS et al. CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2000; 11 (246): 2002.

16. Jackson J, Strauss CC, Lee AA, Hunter K. Parents' accuracy in estimating child weight status. *Addict Behav* 1990; 15 (1): 65-68.
17. Young-Hyman D, Herman LJ, Scott DL, Schlundt DG. Care giver perception of children's obesity-related health risk: a study of African American families. *Obes Res* 2000; 8 (3): 241-248.
18. Hackie M, Bowles CL: Maternal perception of their overweight children. *Public Health Nurs* 2007; 24 (6): 538-546.
19. Rosas LG, Harley KG, Guendelman S, Fernald LC, Mejia F, Eskenazi B. Maternal Perception of Child Weight Among Mexicans in California and Mexico. *Matern Child Health J* 2009.
20. Gualdi-Russo EAA, Argnani L, Celenza F, Nicolucci M, Toselli S. Weight status and body image perception in italian children. *Hum Nutr Diet* 2008; 21 (1): 39-45.
21. Villagrán Pérez S, Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. Habits and lifestyles modifiable in children with overweight and obesity. *Nutr Hosp* 25 (5): 823-831.
22. Navia B, Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Perea JM. Mother's age as a conditioning factor of food consumption and energy and nutrients intake of their offspring at pre-school age. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 452-458.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):213-218
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Soporte nutricional y factores de riesgo de aparición de fístulas enterocutáneas

J. M. Llop[1], S. Cobo[1], A. Padullés[1], L. Farran[2], R. Jódar[1] y M. B. Badia[1]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). [2]Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitari de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Barcelona. España.

Resumen

Introducción: **Entre los diferentes factores descritos, el soporte nutricional se ha asociado a la prevención y el tratamiento de las fístulas enterocutáneas (FEC).**

Objetivos: **Evaluar la influencia que los parámetros relacionados con variables nutricionales, estado clínico y quirúrgicas tienen sobre la aparición de FEC.**

Métodos: **Se realizó un estudio retrospectivo observacional de casos/controles en pacientes ingresados en Cirugía General y Digestiva. Se analizaron: diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos, número de intervenciones quirúrgicas (IQ) y complicaciones (infección previa, sangrado e isquemia). En los pacientes con IQ se analizaron: número y tipo de IQ, tiempo hasta el inicio del soporte nutricional y tipo de soporte nutricional. El análisis estadístico uni/multivariante de regresión logística múltiple se realizó mediante el software SPSSv.19.0.**

Resultados: **Los diagnósticos primarios que se relacionaron con la aparición de FEC fueron la patología pancreática (OR = 5,346) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (OR = 9,329). Las variables quirúrgicas que se asociaron con mayor prevalencia de FEC fueron IQ de urgencia (OR = 5,79) e IQ múltiples (OR = 4,52). En cuanto a las variables nutricionales, el inicio tardío de la nutrición (más de tres días después de IQ) se relacionó con la aparición de FEC (OR = 3,82).**

Conclusiones: **En los pacientes quirúrgicos, el soporte nutricional precoz, independientemente de la vía de administración, disminuye la aparición de fístulas. La patología pancreática, la EII, las IQ urgentes y las IQ múltiples se asociaron con mayor prevalencia de FEC. La variable desnutrición se apunta como un factor de riesgo que debería corroborarse en estudios posteriores.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:213-218)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5405

Palabras clave: *Fístulas intestinales. Nutrición. Factores de riesgo.*

Correspondencia: Sara Cobo.
Hospital Universitari de Bellvitge.
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).
C/ Feixa Llarga, s/n.
08907. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
E-mail: saracobo@hotmail.com

Recibido: 27-IV-2011.
1.ª Revisión: 18-VII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

NUTRITIONAL SUPPORT AND RISK FACTORS OF APPEARANCE OF ENTEROCUTANEOUS FISTULAS

Abstract

Introduction: **Among the different factors described, nutritional support has been associated to prevention and management of enterocutaneous fistulae (ECF).**

Objectives: **To assess the influence that the parameters related to nutritional, clinical status, and surgical variables have on the occurrence of ECF.**

Methods: **An observational case/control retrospective study was performed on patients admitted to the General and Digestive Surgery Department. The parameters analyzed were: diagnosis, body mass index (BMI), pathologic personal history, number of surgical interventions (SI) and complications (previous infection, bleeding, and ischemia). In patients with SI, we analyzed: number and type of SI, time until onset of nutritional support, and type of nutritional support. We performed a multiple logistic uni- and multivariate regression analysis by using the SPSSv.19.0 software.**

Results: **The primary diagnoses related to the occurrence of ECF were pancreatic pathology (OR = 5.346) and inflammatory bowel disease (IBD) (OR = 9.329). The surgical variables associated to higher prevalence of ECF emergency SI (OR = 5.79) and multiple SI (OR = 4.52). Regarding the nutritional variables, the late onset of nutrition (more than three days after SI) was associated to the occurrence of ECF (OR = 3.82).**

Conclusions: **In surgical patients, early nutritional support , independently of the route of administration, decreases the occurrence of fistulae. Pancreatic pathology, IBD, emergency SI, and multiple SI were associated to higher prevalence of ECF. The variable hyponutrition appears as a risk factor that should be confirmed in further studies.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:213-218)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5405

Key words: *Intestinal fistulae. Nutrition. Risk factors.*

Abreviaturas

FEC: Fístulas enterocutáneas.
TGI: Tracto gastrointestinal.
CGD: Cirugía General y Digestiva.
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
IQ: Intervención quirúrgica.
IMC: Índice de masa corporal.
NE: Nutrición enteral.
NP: Nutrición parenteral.

Introducción

El soporte nutricional es frecuente en pacientes con fístula digestiva y se ha postulado que la desnutrición es un factor de riesgo de aparición de fístulas enterocutáneas (FEC). En la mayoría de los casos (75-85%) su origen es iatrogénico tras una intervención quirúrgica, por complicaciones como dehiscencias anastomóticas y traumatismo o isquemia intraoperatorios. El restante 15-25% se forman espontáneamente como consecuencia de la patología de base, como en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la isquemia mesentérica o la pancreatitis[1,2].

Las FEC son una complicación grave cuya mortalidad asociada ha ido disminuyendo desde los años 70. Así, en pocas décadas, debido a las mejoras y cambios incorporados en el manejo de las FEC, tales como el control de la sepsis, el soporte metabólico y nutricional[3] y la consecuente disminución de la necesidad de cirugía para su resolución, se ha pasado de una tasa de mortalidad del 40-65% a unas tasas que oscilan entre el 5 y el 21%. Sin embargo, las FEC se siguen asociando con una elevada morbilidad relacionada con complicaciones sépticas, malnutrición y/o desequilibrio hidroelectrolítico[2,4]. Su prevalencia en diferentes condiciones y procesos quirúrgicos puede ser muy variable[1,2] y se han observado[14] tasas que oscilan entre el 1% y el 19%, siendo las cirugías resectivas pancreáticas las que mayores tasas de prevalencia presentan.

Aunque son muchos los factores de riesgo que se sugiere que pueden favorecer la formación de fístulas postquirúrgicas, no todos han sido corroborados en estudios clínicos randomizados. Entre estos factores de riesgo[1] se incluyen variables de desnutrición, antecedentes patológicos (EII, enfermedad mesentérica vascular, inmunosupresión e insuficiencia renal) y complicaciones tanto del estado clínico como derivadas de la intervención quirúrgica (cirugía previa, sutura deficiente, intervención quirúrgica urgente y la experiencia del equipo).

Mientras algunos estudios defienden la utilización de farmaconutrientes en la prevención y tratamiento de las FEC, otros no consiguen demostrar este efecto[5]. Con la finalidad de estudiar el impacto que la utilización de nutrientes inmunomoduladores tiene en los pacientes con FEC ingresados en nuestro hospital, nos planteamos un estudio dividido en dos partes.

En esta primera parte se evaluó la influencia que los parámetros relacionados con las variables nutricionales, con el estado clínico y con el acto quirúrgico tenían sobre la aparición de FEC. Además, en el subgrupo de pacientes quirúrgicos, se estudiaron los factores derivados del manejo postquirúrgico que se relacionaban con la aparición de FEC.

Material y métodos

Inicialmente se realizó un estudio de prevalencia de fístulas en todos los pacientes ingresados en el servicio de Cirugía General y Digestiva (CGD) de un Hospital Universitario de tercer nivel durante 33 días.

Para el análisis de las variables y con el objetivo de identificar aquellas que podrían afectar la aparición de las fístulas se diseñó un estudio retrospectivo observacional de casos y controles. Se seleccionaron los pacientes ingresados en CGD durante 60 días (abril-mayo 2008). Como casos se incluyeron los pacientes que presentaron fístula, que no fuera por enterostomía, y cuya estancia fue superior a dos días. Como controles se seleccionaron pacientes con características similares pero sin fístula.

Para evaluar los factores relacionados con la aparición se realizaron dos análisis independientes. En el primer análisis se evaluó la relación entre la aparición de fístula y las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, índice de masa corporal (variable categorizada por el valor inferior del intervalo de confianza), antecedentes patológicos (neoplasia y tipo, EII, pancreatitis, enteritis actínica), número de intervenciones quirúrgicas (IQ), complicaciones como sangrado, isquemia o infección previa definida como existencia de foco infeccioso o diagnóstico de ingreso relacionado. Para aumentar la potencia estadística se agruparon la pancreatitis y neoplasia pancreática en patología pancreática. También se estudiaron los días de estancia y la evolución.

El segundo análisis se realizó en los pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente para determinar los factores de riesgo relacionados con el manejo postquirúrgico del paciente que influían en la aparición de la FEC. En este análisis, se evaluó la asociación de la aparición de fístula con las siguientes variables: diagnóstico, número de IQ (una o más de una IQ), tipo de IQ (programada o urgente), tipo de soporte nutricional (parenteral, enteral u oral), tiempo transcurrido desde la IQ hasta el inicio de la nutrición (nutrición temprana, ≤ 3 días; o nutrición tardía, >3 días) y evolución.

En la introducción del soporte nutricional en los pacientes se siguió el protocolo de soporte nutricional postquirúrgico de nuestro hospital que establece un inicio progresivo de la nutrición oral, progresando de dieta líquida, a semilíquida, semisólida y fácil digestión, con un aporte calórico de 600 kcal, 900 kcal, 1.400 kcal y 2.200 kcal, respectivamente. La nutrición enteral está indicada en las siguientes situaciones:

Tabla I
Estudio de los factores de riesgo de aparición de fístula enterocutánea: antecedentes patológicos al ingreso y diagnósticos del global de pacientes y del subgrupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente

Variables descriptivas		*Total de pacientes (n = 91)*		*Pacientes quirúrgicos (n = 81)*	
		%	*n*	*%*	*n*
Antecentes patológicos	Hipertensión	40,7	37	45,7	37
	Dislipemia	22	20	24,7	20
	Diabetes Mellitus	8,7	17	21,0	17
Diagnósticos	Neoplasia colon-sigma-recte	15,4	14	17,3	14
	Neoplasia gastro-esofágica	9,9	9	11,1	9
	Neoplasia pancreática	5,5	5	6,2	5
	Otras neoplasias	3,3	3	3,7	3
	Pancreatitis	8,8	8	2,5	2
	Obesidad mórbida	14,3	13	16,0	13
	Obstrucción vías biliares	7,7	7	6,2	5
	Enfermedad Inflamatoria Intestinal	7,7	7	4,9	4
	Otros	28,6	26	33,3	27

pacientes con baja tolerancia a las dietas orales (< 50% de ingesta oral) y pacientes portadores de sonda nasogástrica u ostomía. Finalmente, se inicia nutrición parenteral total (NP) ante la imposibilidad de soporte nutricional oral/enteral y no se prevé la tolerancia dentro de los primeros 7 días después de la IQ. El protocolo de NP establece el cálculo inicial de las necesidades calóricas totales (incluidas las kcal proteicas) y el ajuste de los aportes de nutrientes según la situación clínica del paciente (1-1,5 g nitrógeno/kg/día, 0,8-1 g lípidos/kg/día y 3-5 g glucosa/kg/día).

En ambos estudios el análisis estadístico se realizó mediante las pruebas univariantes Chi-cuadrado y t-Student y el análisis multivariante de regresión logística múltiple Stepwise (criterio de inclusión 0,1) mediante el software SPSS v.14.0. En todos los casos se determinó la significación estadística mediante el cálculo del IC95%. Para al análisis de los resultados se comprobó que el grupo de casos (pacientes con fístula) y el grupo de controles (pacientes sin fístula) estaban correctamente balanceados para las variables edad, sexo y patologías crónicas. Para evitar los sesgos derivados de la selección de controles y de la recogida retrospectiva y, con el objetivo de controlar las variables de confusión, se realizó el análisis multivariante.

Resultados

En el estudio de la prevalencia de FEC se incluyeron 329 pacientes. El 57,4% eran hombres y la edad media fue de 63 años [19-96, DE = 13], y el 23,8% presentaba neoplasia como diagnóstico primario. La prevalencia de FEC fue del 6,4% (n = 21) de la cuales el 33,3% eran biliopancreáticas y el 19% eran cólicas.

En el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de fístulas se incluyeron 91 pacientes, 57,1% hombres, con una edad media de 62 años [31-82, DE=16]. En la tabla I se muestran los antecedentes y los diagnósticos primarios entre los que destaca la neoplasia (34%) y la obesidad mórbida (14,3%). Agrupando a los pacientes con neoplasia pancreática y pancreatitis, un 14,3% presentaban patología pancreática. El 30,8% (n = 28) de los pacientes presentaron fístula (casos) cuya localización anatómica más frecuente fue la biliopancreática (35,7%), seguida de la cólica (17,9%) y la ileal (10,7%). En el caso de los 5 pacientes diagnosticados de neoplasia pancreática, 3 desarrollaron FEC (60%) y de los 8 pacientes con pancreatitis, 3 (37,5%) desarrollaron FEC. El 89% (81 pacientes) fue intervenido quirúrgicamente como mínimo una vez.

En la tabla II se muestran los resultados de los estudios estadísticos uni y multivariante. En el análisis multivariante se puso de manifiesto que los pacientes diagnosticados de patología pancreática o enfermedad inflamatoria intestinal y aquellos con alguna IQ presentaron un riesgo superior y estadísticamente significativo de desarrollar FEC. La variable sangrado mostró significación estadística en el estudio univariante (p = 0,035) pero no confirmó su asociación en el análisis multivariante.

La variable IMC, analizada como variable continua, mostró una relación con la aparición de FEC estadísticamente significativa en el análisis univariante (tabla II). Al categorizar el IMC en ≤ o > 20,5 kg/m^2, sólo 13 pacientes (14,3%), de los cuales 6 presentaron fístula, tenían un valor de IMC inferior a 20,5 kg/m^2, siendo el análisis univariante no estadísticamente significativo (p = 0,209). Cuando se categorizó el IMC en en ≤ o > 22 kg/m^2, valor que corresponde al límite inferior del intervalo de confianza de los pacientes con fístula, se mostró una relación significativa en el análisis univariante (p = 0,004), aunque ésta no se confirmó en el análisis multivariante (p = 0,072; IC 95%: 1,794-15,928).

La estancia hospitalaria de los pacientes con fístula fue significativamente superior a la del grupo control

Tabla II

Estudio de los factores relacionados con las fístulas enterocutáneas: resultados de los análisis estadísticos univariante y multivariante para las variables estadísticamente significativas

Variables y número de pacientes que cumplen con cada criterio en cada grupo			*Análisis Univariante*	*Análisis Multivariante*		
Variables analizadas	*Casos (n)*	*Controles (n)*	*p*	*OR*	*IC 95%*	*p*
Diagnóstico:						
Patología pancreática (Sí/No)	7/21	6/57	0,100	**5,346**	1,170-24,419	**0,031**
Enfermedad inflamatoria intestinal (Sí/No)	5/23	2/61	0,027	**9,329**	1,364-63,808	**0,023**
Estado nutricional:						
Índice de masa corporal						
– Variable continua (nº pacientes/media)	28/25,314	63/30,113	0,009			
– variable categorizada: (> 20,5/≤ 20,5)	22/6	56/7	0,209			
(> 22/≤ 22)	11/117	45/18	0,004	2,720	1,794-15,928	0,072
Complicaciones:						
Sangrado (Sí/No)	10/18	10/53	0,035		p = 0,619	
Número de IQ						
0	3	7			0,007	
1	12	46	0,007	1,034	0,173-6,166	0.971
> 1	13	10		6,789	0,979-47,077	0,053

(61,75 días de media (DE = 66,24) *vs* 19,68 días (DE = 23,05), p = 0,003; IC 95%: 15,64-68,4).

En relación a la mortalidad, aunque ésta fue superior en los pacientes que presentaron fístula con respecto a los controles (7 exitus *vs* 5 exitus, respectivamente), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para determinar los factores de riesgo relacionados con el soporte nutricional y con el manejo del postquirúrgico en el subgrupo de pacientes intervenidos, se estudiaron 81 pacientes (56,7% hombres) con una edad media de 60 años [31-82, SE = 15]. El número de pacientes con fístula fue de 25 (30,9%). En 30 pacientes (38%) el diagnóstico primario era neoplasia y en 13 (16%) obesidad mórbida (tabla I). El 28,4% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente más de una vez (n = 23); el 34,6% de las intervenciones fueron urgentes y el 65,4% programadas. Las principales IQ fueron la colectomía y la resección intestinal (n = 13 cada una; 16%), seguido de la colecistectomía (n = 7; 8,6%) y la gastrectomía (n = 6; 7,4%). En el 48,8% de los pacientes se administró nutrición por vía parenteral y en el 77,5% se instauró soporte nutricional temprano. El soporte nutricional temprano fue con NPT en 29 pacientes (47,5%) y con soporte oral (oral y nutrición enteral) en 32 pacientes (52,5%). Los pacientes con soporte nutricional temprano presentaron menor porcentaje de fístulas en comparación con los que recibieron nutrición tardía (más de 3 días entre la intervención quirúrgica y el soporte nutricional) (fig. 1). Nueve pacientes murieron, de los cuales, tres pertenecían al grupo de pacientes con fístula.

Los análisis univariante y multivariante mostraron como factores de riesgo con significación estadística que favorecían la aparición de fístulas: las IQ múltiples, la IQ de urgencia y el soporte nutricional tardío

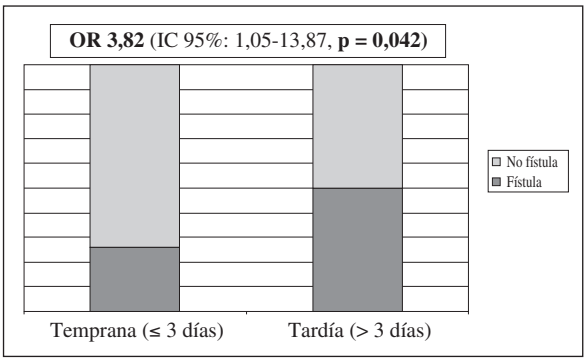


Fig. 1.—Porcentaje de pacientes con/sin fístula según nutrición temprana o tardía.

(tabla III). Así, el odds ratio de la prevalencia de FEC es 4,52 (IC 95%: 1,39-14,73) en el paciente reintervenido; 5,79 (IC 95%: 1,87-17,98) en las IQ urgentes y 3,82 (IC 95%: 1,05-13,87) en los casos de retraso en el inicio del soporte nutricional más allá de los 3 días posteriores de la IQ.

Discusión

En nuestro estudio hemos observado que el inicio del aporte de nutrientes de forma precoz después de la IQ, independientemente de si este aporte se realiza mediante NP o NE, contribuye a la prevención de la aparición de FEC. A pesar de la falta de estudios en la subpoblación de pacientes con fístula, este resultado concuerda con otros estudios que han demostrado que el soporte nutricional perioperatorio en pacientes desnutridos, juntamente con otras medidas de soporte, son una medida para la reducción de las complicaciones

Tabla III

Análisis estadístico de los factores derivados de acto quirúrgico y del soporte nutricional post-intervención quirúrgica asociados a la aparición de fístulas

Factores	*Casos (n)*	*Controles (n)*	*Análisis Univariante*	*Análisis Multivariante*		
			p	*OR*	*IC 95%*	*p*
Cirugía urgente	16	12	0,000	**5,790**	1,865-17,978	**0,002**
Cirugía programada	9	44				
> 1 cirugía	13	10	**0,002**	4,520	1,387-14,731	**0,012**
1 cirugía	12	46				
NPT	17	22	0,020	p = 0,120		
Soporte nutricional oral	8	33				
Soporte nutricional tardío (> 3 días)	9	9	**0,051**	3,815	1,049-13,868	**0,042**
Soporte nutricional temprano (≤ 3 días)	16	46				

infecciosas y la estancia hospitalaria después de una cirugía abdominal[6,5]. La nutrición enteral es una parte esencial del manejo perioperatorio de los pacientes malnutridos y con cirugía de alto riesgo, mientras que el inicio de NP en los pacientes con cirugía está indicado en pacientes con imposibilidad de recibir y absorber la nutrición oral o enteral en los 7 días posteriores a la IQ. En nuestra serie de pacientes no observamos diferencias entre la NE y la NP, sin embargo, múltiples estudios establecen que la nutrición enteral se considera una opción mejor ya que es más segura, tiene un menor coste, conserva la función nutricional, metabólica e inmunológica del intestino[7,8] y previene la translocación bacteriana y la malnutrición[9]. En cuanto al momento de inicio del soporte nutricional, mientras que en las guías ESPEN[10] se recomienda claramente el inicio temprano (< 24 h) de nutrición vía oral o enteral en pacientes con cirugía gastrodigestiva porque se relaciona con una reducción en la morbilidad, este beneficio de inicio temprano no está tan claro con la NP. Otra cuestión sería el tipo de nutrientes administrados donde se apunta que las fórmulas inmunomoduladoras podrían resultar especialmente eficaces[5,11]. Con respecto a este tema, una vez finalizado este primer estudio, es el objetivo de la segunda parte de este trabajo abordar el análisis de la influencia de la farmaconutrición en el tratamiento postquirúrgico de las fístulas.

Nuestros resultados sugieren que el retraso en el soporte nutricional puede contribuir en la aparición de fístulas. No obstante, es un hecho habitual de la práctica asistencial, que la detección de la FEC no coincida con la aparición de la misma, ya que no siempre se realiza un control radiológico postquirúrgico. Este hecho podría representar una limitación por lo que es interesante tener en cuenta este condicionante para futuros ensayos. En el caso particular de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (13 pacientes) cabría esperar un enmascaramiento de la variable soporte nutricional pero no hubo diferencias entre los dos grupos.

Con respecto a los parámetros nutricionales, se planteó estudiar si el estado nutricional en el momento del ingreso podría influir en la aparición de FEC. Para su análisis disponíamos, únicamente, del IMC. Así, categorizamos el IMC en > o ≤ 20,5 kg/m^2 y los resultados no fueron significativos debido, principalmente, a la poca potencia de la muestra ya que únicamente 13 pacientes tenían un IMC ≤ 20.5 kg/m^2. Posteriormente, se estudió la relación entre el IMC > o ≤ 22 kg/m^2 debido a que el límite inferior del IC95% del IMC era 22 kg/m^2 y la mediana en pacientes con fístula era de 24 kg/m^2 (IC 95% 22-28). Aunque en el estudio univariante apareció como significativo, en el multivariante no mostró significación. La distribución del IMC en los pacientes estudiados se debe al gran número de pacientes que presentaban patología no neoplásica (67%) y pacientes con obesidad mórbida (14%), habiendo sólo 6 pacientes con valores extremos (IMC > 50) y ninguno con valores de IMC inferiores a 17. Por otra parte, debido al diseño retrospectivo del estudio no se pudieron obtener marcadores bioquímicos o antropométricos iniciales, por lo que basar todo el análisis de los parámetros nutricionales en el IMC puede señalarse como una de las limitaciones del estudio.

En cuanto al resto de los factores de riesgo, las variables reportadas en la bibliografía[1,4,12] que se asocian al desarrollo de FEC son diversas, pero son pocos los estudios que corroboran su relación directa con la aparición de FEC. En nuestro estudio, donde incluimos pacientes ingresados en un servicio de cirugía general por diagnósticos primarios diversos hemos corroborado, mediante análisis estadístico multivariante, que existe una asociación entre la aparición de la fístula y dos de estos diagnósticos: la enfermedad inflamatoria intestinal y la patología pancreática. El riesgo asociado a esta última se relaciona principalmente con la cirugía pancreática para la que se ha descrito una incidencia de aparición de fístulas que varía del 3 al 36%[1,13,14].

Las intervenciones quirúrgicas de urgencia favorecen el desarrollo de fístulas cuando se comparan con la

cirugía electiva. Una posible explicación apuntaría a que es precisamente la propia gravedad de la patología la que al obligar a una IQ urgente condiciona tanto la falta de preparación del paciente para el acto quirúrgico como el desarrollo de una cirugía más contaminada. Además, en estas IQ urgentes, la imposibilidad de realizar una valoración nutricional previa a la intervención incrementa el riesgo de intervenir pacientes muy desnutridos[13]. En concordancia con nuestros resultados, otros estudios[15] demuestran que la cirugía de urgencia es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones. En nuestro estudio, las intervenciones quirúrgicas múltiples también favorecieron a aparición de FEC debido al mayor número de resecciones, suturas y manipulaciones que implican. Otro factor descrito en la bibliografía[1] relacionado con la formación de FEC y que nosotros no analizamos, es la experiencia del equipo quirúrgico y el volumen de IQ del hospital.

Conclusiones

En pacientes quirúrgicos, el soporte nutricional precoz, independientemente de la vía de administración, se muestra como un factor que disminuiría la aparición de fístulas que debería corroborarse con más estudios.

Las características de la cirugía que favorecen la aparición de fístulas enterocutáneas son las intervenciones múltiples y las intervenciones urgentes.

En nuestra serie de pacientes, los diagnósticos primarios que se relacionan con la aparición de fístulas del tracto gastrointestinal son la patología pancreática (neoplasia pancreática y pancreatitis) y la enfermedad inflamatoria intestinal.

La evaluación del estado nutricional mediante el IMC no es una medida suficiente y sería necesario disponer de parámetros nutricionales más eficientes.

Referencias

1. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001; 49: 2-10.
2. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and Enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31 (3): 195-204.
3. Mawdsley JE, Hollington P, Basset P et al. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (9): 1111-21. Epub 2008 Jul 30.
4. González-Pinto I, González EM. Optimising the treatment of upper gastrointestinal fistulae. *Gut* 2001; 49 (Suppl. 4): iv22-31.
5. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutritions in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. JPEN *Journal of Parenter Enteral Nutr* 2010; 34 (4): 378-386.
6. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24 (3): 466-77. Epub 2005 Apr 21.
7. Pacelli F, Bossola M, Papa V, Malerba M et al. Enteral *vs* parenteral nutrition after a major abdominal surgery. *Arch Sur* 2001; 136: 933-936.
8. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 378-86. Epub 2009 May 21.
9. Fernández de Bustos A, Creus Costas G, Pujol Gebelli J et al. Nutrición precoz por vía oral en patología colo-rectal tributaria de cirugía asistida por laparoscopia. *Nutr Hosp* 2006; 21 (2): 173-8.
10. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 224-44. Epub 2006 May 15.
11. Das Graças R, Lomar M, Vaconcelos S et al. Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity un an experimental mouse model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34 (4): 408-13.
12. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2006; 93 (9): 1045-55.
13. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76 (5): 1009-18.
14. Gouillat C and Gigot JF. Pancreatic surgical complications-the case for prophylaxis. *Gut* 2001; 49 (Suppl. 4): iv32-9.
15. Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ et al. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 825-31.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):219-226
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Suplementación temprana o tardía: similar evolución del estado de hierro durante el embarazo

B. Ribot[1], N. Aranda[1] y V. Arija[1,2]

[1]IISPV. Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública. Nutrició Comunitària. Universitat Rovira i Virgili. Reus. España.
[2]Institut d'Investigació en Atenció Primària, Jordi Gol i Gurina. Cataluña. España.

Resumen

Las mayores necesidades de hierro durante el embarazo se sitúan en el tercer trimestre, no obstante se recomienda la suplementación preventiva con hierro desde fases más tempranas.

El objetivo del estudio fue comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro previene mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la más tardía. Participaron 184 mujeres embarazadas. Recibieron suplementos de hierro desde antes de la semana 20 de gestación o posteriormente. Se determinó ferritina sérica (FS), saturación de transferrina (ST) y hemoglobina (Hb) en cada trimestre de la gestación. Se calculó la hemoglobina estandarizada por la edad gestacional (zHb). El grupo de suplementación temprana tomó una media de 40,5 ± 15,7 mg/día y el de tardía 43,1 ± 11,9 mg/día. El déficit de hierro (FS y ST alteradas) y la anemia por déficit de hierro aumentaron al avanzar la gestación, sin diferencias significativas entre los grupos de suplementación temprana y tardía. Más de la mitad de las mujeres finalizaron el embarazo con déficit de hierro y cerca de un 20% con anemia por déficit de hierro.

En conclusión, aunque en la gestación se recomienda el inicio temprano de la toma de suplementos de hierro, no se observa mejor efecto preventivo sobre la caída de los niveles de hierro con la suplementación temprana respecto de la tardía, cuando se utilizan dosis de hierro moderadas.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:219-226)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5419

Palabras clave: *Embarazo. Hierro. Anemia. Déficit de hierro. Suplementación.*

EARLY OF LATE SUPPLEMENTATION: SIMILAR EVOLUTION OF THE IRON STATUS DURING PREGNANCY

Abstract

The highest iron demands during pregnancy occur in the third trimester, although preventive iron supplementation is recommended from early stages of the pregnancy.

The aim of the study was to compare whether early supplementation with moderate iron doses better prevents the decrease of iron levels during gestation than the late supplementation. One hundred and eighty-four pregnant women participated. They received iron supplements before or after week 20 of pregnancy. At each quarter, serum ferritin (SF), transferrin saturation (TS) and hemoglobin (Hb) were determined. Gestational age-standardized hemoglobin (zHb) was calculated. The early supplementation group received a mean of 40.5 ± 15.7 mg/day and the late group 43.1 ± 11.9 mg/day. Iron deficiency (impaired SF and TS) iron deficiency anemia increased as pregnancy progressed without significant differences between the early and late supplementation groups. More than half of the women ended up their pregnancy with iron deficiency and more than 20% with iron deficiency anemia.

In conclusion, although early intake of iron supplements is recommended in pregnancy, no better preventive effect is observed on the decrease of iron levels with early supplementation as compared to late supplementation when moderate iron doses are used.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:219-226)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5419

Key words: *Pregnancy. Iron. Anemia. Iron-deficiency. Supplementation.*

Correspondencia: Victoria Arija.
Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública.
Universitat Rovira i Virgili.
C/ Sant Llorenç, 21.
43201. Reus. España.
E-mail: victoria.arija@urv.cat

Recibido: 24-IV-2011.
1.ª Revisión: 30-VI-2011.
2.ª Revisión: 22-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

Abreviaturas

FS: Ferritina sérica.
ST: Saturación de transferrina.
Hb: Hemoglobina.
zHb: Hemoglobina estandarizada por la edad gestacional.
IMC: Índice de masa corporal.
Kg: Kilogramos.

Introducción

El déficit de hierro es una de las carencias nutricionales más frecuente en el mundo, incluso en los países industrializados. Las mujeres en edad reproductiva son un grupo de riesgo para este déficit, encontrándose prevalencias entre el 11 y el 45% de mujeres con las reservas de hierro nulas[1-3]. Esta deficiencia está relacionada con importantes problemas de salud para la madre y el feto, como el parto prematuro, el bajo peso al nacer[4,5], o el retraso madurativo y cognitivo del niño[6].

Los requerimientos aumentados durante el embarazo no se pueden compensar únicamente por la dieta[7], por lo que las organizaciones científicas internacionales y nacionales recomiendan la suplementación sistemática preventiva con dosis de hierro entre 30 y 60 mg[8-10]. La Organización Mundial de la Salud aconseja iniciar la suplementación de forma temprana para que pueda cubrir los últimos 6 meses de embarazo[8]. No obstante, un amplio porcentaje de mujeres no inicia la prescripción farmacológica preventiva de suplementos de hierro en el momento y pauta prescrita por el obstetra[11,12].

En la gestación, las mayores necesidades de hierro se sitúan principalmente en el tercer trimestre[13]. El metabolismo del hierro está regulado por múltiples mecanismos que intentan compensar el aumento de las necesidades de hierro o las situaciones de deficiencia con incrementos de la absorción intestinal de este mineral[7,13].

Dadas las mayores necesidades de hierro en el tercer trimestre de la gestación y a la actuación del metabolismo del hierro para compensar el riesgo de deficiencia[13], es posible que el aporte de suplementos de hierro en este momento de máximas necesidades pueda conseguir un efecto similar al de la suplementación más temprana en la prevención de la caída de los niveles de hierro durante el embarazo.

Por tanto, se planteó el objetivo de comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro previene mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la suplementación más tardía, en embarazadas sanas de países industrializados.

Material y métodos

Estudio longitudinal de casos y controles en mujeres embarazadas, seguidas desde alrededor de la semana 10 hasta el parto. Las embarazadas fueron reclutadas a lo largo de 3 años (entre 2005 y 2008) en la unidad de obstetricia y ginecología del Hospital Universitario de Sant Joan de Reus (Cataluña, España). El estudio fue aprobado por el comité de ética del mismo hospital. Todas las voluntarias admitidas en el estudio firmaron un consentimiento informado, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión fueron: embarazadas caucásicas mayores de 18 años, reclutadas entre la semana 8-12 de gestación, suplementadas con hierro durante la gestación con dosis de 10 a 100 mg Fe/día, sin patología previa y que dieran a luz en el Hospital Sant Joan. Los criterios de exclusión fueron: padecer alguna patología durante el embarazo, presentar un embarazo múltiple, no haberse suplementado con hierro durante el embarazo o haberlo hecho con dosis superiores a 100 mg y presentar inflamación en algún momento del embarazo.

De las 285 mujeres seguidas durante el embarazo, se incluyeron en este análisis 184 mujeres que cumplieron los criterios al final del embarazo: 136 se suplementaron de forma temprana y 48 de forma tardía.

De las mujeres excluidas en el estudio, 8 dieron a luz en otro hospital, 6 sufrieron aborto espontáneo, 61 no se suplementaron con hierro, 11 se suplementaron con dosis superiores a 100 mg Fe/día, 12 se excluyeron por faltarles algún parámetro bioquímico y 3 por presentar una posible inflamación, que podría haber alterado los valores de la ferritina sérica, tal como se describe posteriormente.

El diseño del estudio se muestra en la figura 1. En la primera visita, realizada entre la semana 8-12 de gestación, se recogieron datos de la historia clínica y obstétrica de cada mujer y se realizó una extracción sanguínea para determinar el estado de hierro. En la segunda visita, realizada entre la semana 13-15 de la gestación, el obstetra prescribió a todas las mujeres suplementos farmacológicos de 40 mg/día de hierro y se registró la toma anterior de hierro farmacológico. En las siguientes visitas, planificadas en la semana 24 y 34 de gestación, el obstetra volvió a prescribir la toma de suplementos a las mujeres que no lo habían hecho y se realizaron nuevas extracciones sanguíneas. Independientemente de estas visitas, un profesional ajeno al personal sanitario del hospital realizó una entrevista para registrar la adherencia a la suplementación mediante un cuestionario semiestructurado diseñado por los investigadores. En este cuestionario se registró el fármaco concreto (dosis, nº de pastillas), el mes de inicio, los meses de seguimiento de la suplementación, y el número de días a la semana que habitualmente tomaban el fármaco, para calcular la pauta de suplementación (momento de inicio y dosis). Se clasificó suplementación temprana cuando se inició antes de la semana 20 de gestación y tardía cuando fue después[9].

La dosis se calculó aplicando las siguientes fórmulas:

Mg de hierro total = mg de hierro del fármaco x días a la semana que toma el fármaco x nº de semanas de suplementación.

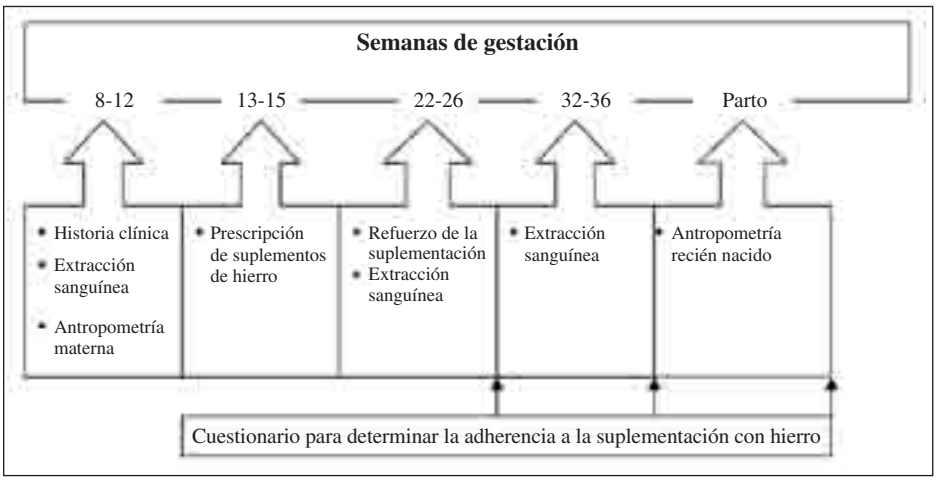


Fig. 1.—Diseño del estudio.

Mg de hierro/día = mg de hierro total/días de suplementación (desde el inicio de la suplementación hasta el momento del parto).

El nivel socioeconómico de la familia se valoró mediante el índice de Hollingshead (Hollingshead, 1975, unpubl. observ.). Este índice permitió estimar el estatus social de los individuos mediante la categorización de sus ocupaciones en nueve categorías (de trabajo no cualificado a trabajo altamente cualificado) y su nivel de educación en siete categorías (de educación primaria no finalizada a educación superior completa). La puntuación del estatus social se obtuvo multiplicando el valor de la escala de ocupación por cinco y el valor de la escala de educación por tres y luego combinando las dos puntuaciones. A partir del valor máximo posible, se dividió entre tres para establecer las categorías: bajo, medio y alto nivel socioeconómico. Menos de un 10% de las mujeres del estudio presentaron un nivel socioeconómico bajo por lo que se unieron estos casos con el nivel socioeconómico medio, quedando finalmente 2 categorías: bajo-medio y alto nivel socioeconómico. El Índice de Masa Corporal (IMC) de las mujeres se calculó en la primera visita como el peso en quilogramos (kg) dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

La edad gestacional (semanas) y el peso del recién nacido se recogieron el día del parto. Se definió como "pretérminos" a los niños nacidos antes de la semana 37 de gestación. Se definió como "bajo peso al nacer" a los recién nacidos con un peso inferior a 2.500 g.

Se determinó la hemoglobina (Hb) a través del analizador Coulter GENS (Coulter, Hialeah, FL, USA), la ferritina sérica (FS) mediante inmunoquimioluminiscencia[14], y la transferrina sérica (Biokit S.A., Barcelona, España) y el hierro sérico (ITC Diagnostics S.A, Barcelona, España), mediante espectrofotometría por métodos estándar.

Se calculó la saturación de transferrina (ST) mediante la fórmula siguiente:

ST(%) = (hierro sérico en µmol/L ÷ transferrina sérica en g/L) x 3,9[15].

Debido a que los niveles de FS pueden encontrarse elevados a causa de un proceso inflamatorio dando lugar a falsos negativos de déficit de hierro, se excluyeron 3 casos que presentaban de forma conjunta FS elevada (FS > 62 µg/L)[16] y niveles bajos de ST (ST < 16%).

Se definió déficit de hierro cuando tenían FS < 12 mg/L y ST < 16% simultáneamente, anemia cuando los valores de Hb fueron menores de 110 g/L en el primer y tercer trimestre y menores de 105 g/L en el segundo trimestre[2]; y anemia ferropénica cuando se cumplían de forma conjunta los criterios de anemia y de déficit de hierro.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. Se examinaron todas las variables para comprobar que seguían una distribución normal y se presentaron como media ± desviación estándar (DE). Los valores de FS al no seguir una distribución normal se transformaron logarítmicamente y se presentaron como media geométrica e Intervalo de confianza del 95%.

Se estandarizaron los valores de Hb en función de la edad gestacional (zHb) para cada mujer, comparando los valores de Hb con los valores de referencia específicos para cada edad gestacional[17]. [zHb = (valor de Hb de la mujer – valor de referencia para la edad gestacional) DE de la distribución de referencia de la Hb].

Se utilizó la prueba estadística t de Student-Fisher para la comparación de datos continuos y el test estadístico χ^2 para comparar datos categóricos.

En todos los casos se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

Resultados

Un 73,9% de las mujeres se suplementó de forma temprana y un 26,0% de forma tardía.

Tabla I
Características generales, socioeconómicas y de suplementación en hierro de las mujeres del estudio en función del momento del inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (< 20 semana) n = 136	*Suplementación tardía (≥ 20 semana) n = 48*	*p-valor*
Embarazadas			
Semana inicial de la suplementación con hierro†	13,4 (3,5)	25,6 (4,3)	< 0,001
mg hierro/día†	40,5 (15,7)	43,1 (11,9)	0,310
mg hierro total†	7.644,5 (3.499,8)	4.342,5 (1.773,9)	< 0,001
Edad de la madre; años†	31,8 (4,4)	29,3 (4,1)	0,001
Nivel socioeconómico‡			
Bajo-Medio	55,0 (46,6-63,4)	57,7 (43,7-71,7)	0,802
Alto	45,0 (36,6-53,4)	42,3 (28,3-56,3)	
IMC en la primera visita†	22,9 (3.2)	23,9 (4,4)	0,121
Primipara‡	47,0 (38,6-55,4)	57,4 (43,4-71,4)	0,217
Fumadora‡	16,9 (10,6-23,2)	22,9 (11,0-34,8)	0,357
Edad gestacional; semanas†	38,9 (1,7)	39,2 (1,5)	0,181
Recién nacidos			
Sexo; niño‡	52,6 (44,2-61,0)	38,3 (24,5-52,1)	0,091
Peso; g†	3.180,8 (452,0)	3.177,7 (494,3)	0,978
Peso ajustado; g†	3.165,1 (272,8)	3.201,0 (254,2)	0,432
Bajo peso al nacer‡	6,8 (2,6-11,0)	4,3 (-1,4-10,0)	0,537
Pretérminos‡	6,8 (2,6-11,0)	4,3 (-1,4-10,0)	0,537

Peso ajustado: peso ajustado por sexo y edad gestacional.
† Media (Desviación estándar);
‡ Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).

En la tabla I se describen las características generales, socioeconómicas y de suplementación en hierro de las participantes en el estudio, así como las características del recién nacido, en función del momento de inicio de la suplementación.

El valor medio de inicio de la suplementación con hierro en el grupo de inicio temprano fue la semana 13,4 con una amplitud de la 0 a la 15 semana y en el grupo de suplementación tardía fue a la semana 25,6 con una amplitud de la 20 a las 32 semanas. La cantidad de hierro suplementada en el primer y segundo trimestre es significativamente diferente, pero no en el tercer trimestre.

El 7,9% de las mujeres se suplementó con una frecuencia de 1-3 días a la semana, el 17,1% con una frecuencia de 4-5 días a la semana y el 75,0% restante con una frecuencia de 6-7 días a la semana, siendo similar entre los grupos de suplementación con hierro temprana y tardía.

En la tabla II se muestra la evolución de los parámetros bioquímicos y hematológicos relacionados con el hierro en función del momento de inicio de la suplementación. En general se puede apreciar que la FS y la ST fueron disminuyendo a medida que iba avanzando el embarazo, finalizando con valores medios por debajo del punto de corte de normalidad. Los valores absolutos de Hb también fueron disminuyendo de la semana 10 a la 24 en ambos grupos y remontaron entre la semana 24 y 34, siendo este aumento significativo en el grupo de suplementación temprana, de 112,8 g/L a 114,8 g/L ($p < 0,05$), aunque el valor medio de la Hb no fue significativamente diferente al del grupo de suplementación tardía, con valor medio de 114,1 ($p = 0,696$). Además, cuando se valoró la evolución de la zHb, se observó una disminución entre la semana 24 y 34 en ambos grupos.

En la tabla III se observan incrementos significativos en el porcentaje de mujeres con déficit de hierro, anemia y anemia por déficit de hierro a lo largo del embarazo en el grupo de suplementación temprana. Respecto a la suplementación tardía, se observó similar incremento, aunque entre la semana 24 y 34 no se incrementó de forma significativa. No obstante, no se observaron diferencias entre la frecuencia de déficit de hierro, anemia y anemia por déficit de hierro entre ambos grupos.

Discusión

Durante el embarazo se recomienda el aporte de suplementos de hierro de forma preventiva. Sin embargo, no

Tabla II
Parámetros bioquímicos y hematológicos de las mujeres embarazadas en función del momento de inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (< 20 semana) n = 136	*Suplementación tardía (≥ 20 semana) n = 48*	*p-valor*
Ferritina Sérica; µg/L[§]			
Semana 10	28,0 (27,6-28,4)[a]	29,9 (29,2-30,6)[a]	0,654
Semana 24	10,5 (10,2-10,8)[b]	13,2 (12,5-13,9)[b]	0,122
Semana 34	9,2 (8,9-9,5)[c]	10,9 (10,4-11,3)[c]	0,101
Saturación de Transferrina; %[†]			
Semana 10	26,5 (10,4)[a]	26,3 (12,4)[a]	0,874
Semana 24	16,0 (8,2)[b]	18,1 (12,1)[b]	0,190
Semana 34	12,2 (7,6)[c]	12,7 (8,7)[c]	0,686
Hemoglobina; g/L[†]			
Semana 10	125,2 (7,8)[a]	124,7 (8,2)[a]	0,523
Semana 24	112,8 (8,6)[b]	113,3 (8,7)[b]	0,764
Semana 34	114,8 (9,9)[c]	114,1 (9,3)[b]	0,696
zHb[†]			
Semana 10	0,4 (0,9)[a]	0,3 (0,9)[a]	0,523
Semana 24	-0,4 (1,0)[b]	-0,3 (1,0)[b]	0,764
Semana 34	-1,1 (1,1)[c]	-1,2 (1,0)[c]	0,696

zHb: Hemoglobina estandardizada por la edad gestacional.
[†]Media (Desviación estándar).
[§]Media Geométrica (Intervalo de confianza 95%).
[a,b,c]Los valores medios dentro de la misma columna de datos con letras distintas indican que las diferencias son estadísticamente significativas (P < 0,05).

existe en la actualidad un consenso sobre la pauta de suplementación con hierro más adecuada para evitar el déficit de hierro y la anemia por déficit de hierro y sus consecuencias para salud materno-filial. En este sentido, se planteó el objetivo de comparar si la suplementación temprana con dosis moderadas de hierro prevenía mejor la caída de los niveles de hierro durante la gestación que la tardía, en mujeres sanas de un país industrializado. Para ello se realizó un estudio longitudinal de casos y controles, seleccionando al final del embarazo a las mujeres que recibieron suplementación con hierro.

En este estudio participó una muestra de mujeres caucásicas sin ninguna patología conocida y la mayoría con un nivel socioeconómico medio-alto. En global, las características antropométricas y obstétricas de las mujeres y el peso de sus bebés fueron similares a las observadas en otros países desarrollados[11,17-19].

La dosis de hierro prescrita, de 40 mg/día, concuerda con las recomendaciones actuales de organismos internacionales y nacionales para prevenir el déficit de hierro[8,10] y evita el efecto negativo que dosis > 60 mg/día puedan tener sobre aparición de hemoconcentración y estrés oxidativo en un importante porcentaje de embarazadas[9,20].

Se comprobó el inicio y la adherencia a la toma de hierro durante y hasta el final de la gestación mediante una entrevista semiestructurada, realizada por un profesional diferente del personal sanitario, para favorecer la sinceridad de las respuestas. Esta información permitió detectar al grupo de gestantes que tomó suplementos de hierro y clasificarlas en el grupo de suplementación temprana (antes de la semana 20) o tardía (igual o posterior a la semana 20). La adherencia a la suplementación observada fue similar a la de otros estudios[11,12].

El grupo de suplementación temprana, suplementado durante más tiempo, tomó en total unos 7.645 mg de hierro, 3.302 mg más que el grupo de suplementación tardía, aunque en el tercer trimestre, considerado a partir de la semana 27, la cantidad de hierro fue similar en los 2 grupos (3.830,4 *vs* 3.636,1 mg; p = 0,420).

A pesar de la diferente cantidad de hierro tomada por las embarazadas del estudio durante el embarazo, los niveles de FS, ST y zHb fueron disminuyendo desde la semana 10 a la 34 del embarazo en ambos grupos de forma similar, independientemente del distinto momento de inicio, y de la diferente cantidad total de hierro recibida. Esta evolución en los niveles de hierro parece indicar que ninguna de las dos pautas de suplementación impidió la caída de los niveles de hierro valorados por tres parámetros; la FS que estima a las reservas de hierro, la ST al hierro circulante y la Hb al aporte de hierro a la médula ósea. En ambos grupos los niveles de FS y de ST llegaron a niveles inferiores a la normalidad en la semana 34. Los niveles de FS inferiores a 12 µg/L indican depleción de las reservas de hierro corporal.

Tabla III
Porcentaje de déficit de hierro y anemia en función del momento de inicio de la suplementación

	Suplementación temprana (< 20 semana) n = 136	*Suplementación tardía (≥ 20 semana) n = 48*	*p-valor*
Déficit de hierro‡			
Semana 10	9,6[a] (4,6-14,6)	8,5[a] (0,6-16,4)	1
Semana 24	42,6[b] (34,3-50,9)	39,6[b] (25,8-53,4)	0,711
Semana 34	62,2[c] (54,1-70,3)	54,2[b] (40,1-68,3)	0,328
Anemia‡			
Semana 10 (Hb < 110 g/L)	2,2[a] (0,0-4,7)	4,3[a] (-1,4-10,0)	0,463
Semana 24 (Hb < 105 g/L)	12,6[b] (7,0-18,2)	14,9[b] (4,8-25,0)	0,688
Semana 34 (Hb < 110 g/L)	27,4[c] (19,9-34,9)	27,7[b] (15,0-40,4)	0,973
Anemia ferropénica‡			
Semana 10	0,7[a] (0,0-2,1)	2,1[a] (-2,0-6,2)	1
Semana 24	8,9[b] (4,1-13,7)	12,5[b] (3,1-21,9)	0,660
Semana 34	21,5[c] (14,6-28,4)	16,7[b] (6,1-27,3)	0,476
Anemia por déficit de hierro‡			
Semana 10	0,7[a] (-0,7-2,1)	2,1[a] (-2,0-6,2)	1
Semana 24	7,4[b] (3,0-11,8)	10,4[b] (1,8-19,0)	0,719
Semana 34	19,4[c] (12,8-26,0)	16,7[b] (6,1-27,3)	0,676

Déficit de hierro: Ferritina Sérica < 12 µg/L y Saturación de Transferrina < 16%; Anemia ferropénica: Anemia y Ferritina Sérica < 12 µg/L; Anemia por déficit de hierro: Anemia y Déficit de hierro.
‡Porcentaje (Intervalo de confianza del 95%).
[a,b,c]Los valores medios dentro de la misma columna de datos con letras distintas indican que las diferencias son estadísticamente significativas (P < 0,05).

Una posible explicación de la disminución de estos valores en los 2 grupos estudiados podría ser la hemodilución descrita en la gestación[21]. Sin embargo, se ha descrito que aunque esta pueda tener un pequeño efecto, el factor más responsable de la caída del estado en hierro es la ingesta insuficiente de hierro[12].

En otras investigaciones recientes también se ha observado que dosis moderadas entre 30 y 60 mg/día no evitan la disminución de los niveles de FS al avanzar la gestación en mujeres sanas de países desarrollados, tanto en prescripciones tempranas[11,19] como tardías[3,12]. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, ninguno de ellos ha valorado los tres trimestres del embarazo, con tres parámetros bioquímicos, ni ha comparado las dos pautas de suplementación en su muestra.

Sólo se encontró un estudio realizado en embarazadas de Korea que comparase la efectividad de la suplementación temprana o tardía sobre el estado bioquímico y hematológico (n = 131)[22]; en el cual, partiendo de niveles de FS similares a los de las mujeres del presente trabajo, los valores de FS en el tercer trimestre fueron significativamente mayores en el grupo de suplementación temprana. En cambio, coincidiendo con los resultados aquí mostrados, los niveles de Hb no fueron significativamente mayores ni en el segundo, ni en el tercer trimestre de la gestación entre el grupo de suplementación temprana y tardía, independientemente de la dosis de hierro suplementada (30 o 60 mg de hierro). La existencia de escasa información sobre la eficacia de la pauta de suplementación temprana en relación a la tardía indica la necesidad de encontrar mayores evidencias.

Referente a la Hb, se pudo apreciar la diferente evolución de la Hb en valores absolutos respecto a los de la zHb. Los valores de Hb absolutos parecían incrementarse del segundo al tercer trimestre de forma significativa en el grupo de suplementación temprana (de 112,8 a 114,8 g/L) y no se incrementaban en el tardío. Este aparente aumento se observó también en otros estudios que valoraron la evolución de la Hb con datos absolutos[12,22,23]. Sin embargo, cuando se utilizó la zHb, se contribuyó a aminorar el efecto de la hemodilución sobre sus valores, pudiendo corregir este tipo de error. Efectivamente, si no se estandarizan los valores de Hb, la comparación de ellos entre los trimestres del embarazo se ve condicionada al cambiante grado de hemodilución a lo largo del embarazo, lo cual dificulta la interpretación. Solamente se tiene constancia de un estudio que valore la relación entre el déficit de zHb y la salud del recién nacido, pero no estima la evolución del estado en hierro durante el embarazo[17].

Por tanto, en el presente estudio podemos apreciar que la zHb continuó disminuyendo también en el tercer trimestre de forma similar en los dos grupos, al igual que los niveles de FS y de ST, aun habiendo recibido al final del embarazo cantidades de hierro diferentes.

Como es conocido, los mecanismos de regulación del metabolismo del hierro se activan para evitar situaciones de riesgo de deficiencia, incrementando la absorción intestinal de hierro[7]. En el tercer trimestre del embarazo, cuando las necesidades de hierro son ostensiblemente superiores[13], es cuando los dos grupos tomaron la misma cantidad de hierro y por tanto podrían llegar a cubrir los requerimientos de hierro de forma similar.

La frecuencia de anemia y anemia por déficit de hierro en las mujeres estudiadas se incrementó desde porcentajes inferiores al 1% en el primer trimestre a máximos de 27,7% en el tercer trimestre, coincidiendo con el incremento de las necesidades de hierro. Dicha evolución, fue similar a la observada en otros estudios realizados en países desarrollados[18,24]. La Organización Mundial de la Salud (2008) estimó para la población embarazada de España, una prevalencia de anemia de alrededor del 17,6% (IC 95: 4,9-46,9), utilizando como punto de corte Hb < 110 g/L para cualquier momento del embarazo[24]. Un estudio reciente que también analizó el estado de hierro en los 3 trimestres de la gestación es el realizado por Reinold y col. en mujeres caucásicas embarazadas de EEUU[18]. Los porcentajes de anemia fueron del 7,1% en el primer trimestre, del 11,5% en el segundo trimestre y entre el 20-27,7% en el tercer trimestre, y aunque no se especificó si las mujeres tomaron suplementación con hierro, sus resultados son muy similares a los del presente estudio.

Si bien se observó una evolución desfavorable de los niveles de hierro similar en los grupos de suplementación temprana y tardía, existen entre ellos pequeñas diferencias de la semana 24 a la 34. En el grupo de suplementación temprana se incrementó de forma significativa el porcentaje de déficit de hierro y de anemia por déficit de hierro hasta la semana 34, mientras en el grupo de suplementación tardía se observó también esta tendencia al aumento, pero sin ser estadísticamente significativa entre la semana 24 y 34. La absorción intestinal de hierro aumenta al final del embarazo para compensar las mayores necesidades del tercer trimestre[13], es posible que dicha absorción sea incluso un poco mayor en el grupo de suplementación tardía puesto que en los trimestres previos no se suplementó y podría tener los mecanismos de regulación del metabolismo del hierro ya activados.

En la actualidad, la evidencia científica no parece suficiente para determinar la pauta de suplementación preventiva más adecuada, y aunque algunos organismos recomiendan algunas pautas, como es el caso de la suplementación temprana, sus beneficios no parecen observarse de forma consistente en los estudios realizados, ni tampoco en el presente trabajo. Esta falta de consistencia científica puede deberse a situaciones individuales y por ello recientemente, algunos autores indican la importancia de realizar la pauta de suplementación en hierro atendiendo a las características personales de la mujer embarazada, como es la consideración previa de su FS[25].

En conclusión, aunque organismos internacionales aconsejan el inicio temprano de la suplementación con dosis moderadas de hierro en la gestación, no se observa mejor efecto de la suplementación temprana respecto a la tardía sobre la prevención del déficit de hierro y de la anemia por déficit de hierro. La dosis moderada de hierro parece insuficiente en un porcentaje elevado de mujeres sanas de un país desarrollado. Es necesario realizar más estudios que ayuden a definir la pauta de suplementación más óptima durante la gestación, posiblemente teniendo en cuenta las características individuales de cada embarazada.

Referencias

1. Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995; 53: 314-22.
2. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment prevention and control: a guide for program managers. Geneva, Switzerland: WHO, 2001.
3. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy-should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006; 85: 567-73.
4. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218S-1222S.
5. Shah PS, Ohlsson A. Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E99-E108.
6. Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Ribot B, Escribano J, Arija V. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *Early Hum Dev* 2011; 87: 165-9.
7. Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 1-21.
8. World Health Organisation. Iron and Folate Supplementation. Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC). WHO: Geneva, 2006.
9. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004736.
10. Ministerio de Sanidad y consumo. Guía para la prevención de defectos congénitos. Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 2006.
11. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 773-81.
12. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P et al. Iron prophylaxis during pregnancy-how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 238-47.
13. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 257s-64s.
14. Gomez F, Simo JM, Camps J, Clivillé X, Bertran N, Ferré N, et al. Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of ferritin: Application to patients participating in an autologous blood transfusion program. *Clin Biochem* 2000; 33: 191-6.
15. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, ed. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders 1999: 1698-1705.
16. Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1077-82.

17. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741-8.
18. Reinold C, Dalenius K, Smith B, Brindley P, Grummer-Straw L. Pregnancy Nutrition Surveillance 2007 Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
19. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 512-9.
20. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003; 133: 1700S-1708S.
21. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 492S-501S.
22. Lee JI, Lee JA, Lim HS. Effect of time of initiation and dose of prenatal iron and folic acid supplementation on iron and folate nutriture of Korean women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 843-9.
23. Roodenburg AJ. Iron supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 65-71.
24. World Health Organization (WHO).Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on anaemia. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
25. Milman N, Hertz J. Pregnancy and iron prophylaxis—how and how much? *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 433-6.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):227-231
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Fitness, fatness and cardiovascular profile in South Spanish and North Moroccan women

V. A. Aparicio[1,2,3], F. B. Ortega[3,4], A. Carbonell-Baeza[2], M. Fernández, M. Senhaji[5], J. R. Ruiz[2,3], M. Errami[5], M. Delgado-Fernández[2] and P. Aranda[1]

[1]Department of Physiology and Institute of Nutrition and Food Technology. University of Granada. Spain. [2]Department of Physical Education and Sport. School of Physical Activity and Sport Sciences. University of Granada. Spain. [3]Department of Biosciences and Nutrition. Unit for Preventive Nutrition. NOVUM. Karolinska Institutet. Sweden. [4]Department of Physiology. School of Medicine. University of Granada. Spain. [5]Department of Physiology and Pathophysiology. University Abdelmalek Essaadi. Tetouan. Morocco.

Abstract

Introduction: **We studied the differences on physical fitness, fatness and cardiovascular profile in Spanish and Moroccan women.**

Material and methods: **The study comprised 63 and 58 women aged 45-65 years from South of Spain and North of Morocco, respectively. We assessed fitness and body composition using standard procedures. We also assessed resting heart rate (RHR), blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides.**

Results and discussion: **Moroccan women had a better performance in the main health-related physical fitness components, i.e. higher levels of cardiorespiratory fitness (P = 0.01) and (lower-body) muscular strength (P < 0.001). Diastolic blood pressure (P = 0.004), RHR and total cholesterol (both P = 0.04) were lower in Moroccan women. No differences were observed in the prevalence of metabolic syndrome.**

Conclusions: **The women from Morocco had a healthier fitness and cardiovascular profile than the women from Spain. Further research on physical fitness and other health indicators in understudied populations is needed.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:227-231)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5262

Key words: *Body composition. Physical fitness. Cardiovascular profile. Moroccan. Spanish. Women.*

CONDICIÓN FÍSICA, GRASA CORPORAL Y PERFIL CARDIOVASCULAR EN MUJERES DEL SUR DE ESPAÑA Y DEL NORTE DE MARRUECOS

Resumen

Introducción: **Estudiamos las diferencias en la forma física, grasa corporal y perfil cardiovascular de mujeres españolas y marroquíes.**

Materiales y métodos: **El estudio comprendió 63 mujeres del sur de España y 58 del norte de Marruecos con un rango de edad de 45-65 años. Evaluamos la forma física y la composición corporal utilizando procedimientos estándar. También evaluamos la frecuencia cardíaca en reposo (FCR), la presión sanguínea, la glucosa en ayunas, el colesterol total, el colesterol LDL, HDL y los triglicéridos.**

Resultado y discusión: **las mujeres marroquíes obtuvieron mejores resultados en los principales componentes de la salud relacionada con la forma física, como son mejores niveles de capacidad cardiorrespiratoria (P = 0,01) y fuerza muscular del tren inferior (P < 0,001). La presión sanguínea diastólica (P = 0,004), FCR y colesterol total (ambos P = 0,04) fueron menores en las mujeres marroquíes. No se observaron diferencias en la prevalencia de síndrome metabólico.**

Conclusiones: **Las mujeres marroquíes presentaron unos niveles de forma física y perfil cardiovascular más saludables que las españolas. Se requieren investigaciones adicionales sobre la forma física y otros indicadores de salud en poblaciones poco estudiadas.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:227-231)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5262

Palabras clave: *Condición física. Composición corporal. Perfil cardiovascular. Marroquíes. Españolas. Mujeres.*

Correspondence: Virginia Aparicio García-Molina.
Departamento de Fisiología.
Facultad de Farmacia.
Campus de la Cartuja, s/n.
18011 Granada. Spain.
E-mail: virginiaparicio@ugr.es

Recibido: 20-II-2011.
1.ª Revisión: 28-III-2011.
Aceptado: 8-IV-2011.

Introduction

North of Morocco and South of Spain are closely located areas, yet with marked socio-economic and cultural differences. Morocco is undergoing a demographic and social transition. Likewise, life expectancy at birth increased 23 years (from 47 to 70 years) from 1962 to 1999.[3] Much less steeply increase has taken place in Spain, where life expectancy increased 6 years (from 73 to 79 years) from 1970 to 1999.[4] Nowadays, Moroccan women life expectancy is 74.6 years,[5] whereas in Spanish women is 84.7 years.[4]

The Dietary habits have changed in both Moroccan and Spanish population during the last decades.[8-9] Overweight and obesity have increased considerably in both countries and has become one of the main public health problems.[9-10] Cardiovascular disease is the first cause of mortality in Spain as well as in Morocco [7, 11], and it is related to factors such as obesity and metabolic syndrome.[12] The metabolic syndrome is a constellation of interrelated risk factors of metabolic origin (called metabolic risk factors), that appear to directly promote the development of atherosclerotic cardiovascular disease.[13]

A low physical fitness, particularly cardiorespiratory fitness and muscular strength, is a powerful predictor of all-cause mortality.[1-2] Physical fitness is an indicator of general physical functioning and its accurate assessment is of clinical and social relevance. Despite this, there is a lack of information in adults from Spain and also from developing countries such as Morocco. In fact, to the best of our knowledge, physical fitness has never been studied in African population.

Because of cultural differences, it could be that women in Morocco had fewer opportunities to get involved in sport activities and its unknown to what extent this could result in a lower fitness level and/or higher metabolic risk. In order to test this hypothesis, the present study aimed to study the differences on physical fitness, body composition and cardiovascular profile in Spanish and Moroccan adult women.

Methods

Participants

The study comprised an age-ranged matched sample (range 45-65 years) of 63 Spanish (51.9 ± 3.9 years old) and 58 Moroccan adult women (49.6 ± 3.8 years old). Participants were informed about the study aims and procedures and signed a written informed consent to participate. All the measurements were performed in a single day for both groups and by the same trained researchers to reduce inter-examiners error. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the "Hospital Virgen de las Nieves" (Granada, Spain).

Procedures

Physical fitness

A detailed description of the methods and procedures for fitness testing has previously described.[16] Briefly, the main physical fitness components studied were: Lower and upper-body muscular strength, as measured by the "*30-s chair stand"* and "*handgrip strength*" tests, respectively; lower and upper-body flexibility, assessed by the *"back saver sit and reach"*, "*chair sit and reach*" and the "*back scratch"* tests, respectively; static balance, assessed by the "*blind flamingo"* test; motor agility/dynamic balance, measured with the "*8-feet up&go"* test, and cardiorespiratory fitness, assessed with the "*6-min walking"* test.

Anthropometry and body composition

We used a portable eight-polar tactile-electrode impedanciometer (InBody 340, Biospace) to measure weight (kg), body fat (%) and skeletal muscle mass (kg). Height (cm) was measured using a stadiometer (Seca 22, Hamburg). Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by height (in meters) squared and categorized using the international criteria. Waist circumference (cm) was measured with the participant standing at the middle point between the ribs and ileac crest (Harpenden anthropometric tape Holtain Ltd).

Bone mineral density was measured by means of a quantitative portable ultrasound scanner (CUBA Clinical™, Sunlight Omnisense™) which measures broadband ultrasound attenuation (BUA). BUA is an indirect marker of bone mineral density, so that higher BUA values indicate higher bone mineral density. Measurements were performed at the calcaneos, which has shown a good validity to predict bone mineral density[14].

Resting blood pressure and heart rate

Systolic and diastolic blood pressure, as well as resting heart rate, were measured after 5 minutes of rest, two times 2 minutes apart, with the person sit down (Omron Health Care Europe B.V. Hoolddorp). The lowest value of two trials was selected for the analysis.

Biochemical analysis

Glucose, triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL)-cholesterol were measured using commercials kits (Biosystems S.A. Barcelona) for the Moroccan sample, and using a HITACHI Roche p800 autoanalyzer for the Spanish sample. The following atherogenic indexes were calculated: total cholesterol/HDL-cholesterol,

Table I
Physical fitness, anthropometric and body composition outcomes by country

Variable	*Spanish women (n = 63)*	*Moroccan women (n = 58)*	*P adjusted by age*	*P adjusted by age and height*
Age (years)	51.9 (3.9)	49.6 (3.8)	< 0.001	–
Physical fitness				
Cardiorespiratory fitness: 6-min walking (m)	506.2 (6.1)	536.9 (7.0)	0.002	0.014
Muscular fitness				
Upper-body: Handgrip strength (kg)	25.3 (1.8)	29.1 (2.0)	0.176	0.358
Lower-body: 30-s chair stand (no. stands)	14.1 (0.4)	16.2 (0.5)	0.003	< 0.001
Flexibility				
Upper-body: Back scratch (cm)	-6.1 (1.3)	-11.1 (1.5)	0.019	0.013
Lower-body: Chair sit&reach (cm)	0.9 (1.7)	3.5 (1.8)	0.287	0.225
Lower-body: Back saver sit&reach (cm)	20.2 (1.1)	27.3 (1.1)	< 0.001	< 0.001
Balance				
Static: 30-s blind flamingo (failures)*	6.3 (0.6)	8.6 (0.7)	0.010	0.052
Dynamic/agility: 8-feet up&go (s)*	5.8 (0.1)	5.7 (0.1)	0.568	0.353
Body composition				
Weight (kg)	70.8 (1.6)	74.6 (1.8)	0.119	0.417
Height (cm)	155.7 (0.6)	159.1 (0.7)	0.001	–
Waist circumference (cm)	89.3 (1.3)	93.0 (1.5)	0.084	0.061
Body fat percentage	38.8 (0.7)	41.3 (0.8)	0.036	–
Muscle mass (kg)	22.5 (0.5)	23.8 (0.4)	0.062	0.647
Body mass index (kg/m^2)	29.2 (0.6)	29.6 (0.7)	0.740	–
Weight status % (UW,NW,OW,OB)	0/17/44/38	0/26/38/36	0.410	–
Muscle mass (kg)	23.1 (0.4)	23.3 (0.4)	0.647	0.062
BMD measured by BUA (dB/MHz)#	69.3 (2.2)	68.2 (2.3)	0.737	0.556

Values expressed as mean (standard error) otherwise indicated; UW: Underweight; NW: Normal-weight; OW: Overweight; OB: Obese; BMD: Bone mineral density; BUA: Broadband ultrasound attenuation.
#Higher values indicates higher BMD.
*Lower scores indicate better performance.

total cholesterol – HDL-cholesterol, and (total cholesterol – HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol.

Metabolic syndrome

We used the criteria recommended by the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute.[15] Presence of metabolic syndrome was considered when women met the 3 or more criteria: waist circumference ≥ 88 cm, triglycerides ≥ 150 mg/dL, HDL-cholesterol < 50 mg/dL, systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85mmHg, and fasting glucose ≥ 100 mg/dL.

Statistical analysis

All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 16.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL), and the level of significance was set at $P \leq 0.05$.

Due to the fact that Moroccan group was significantly younger and taller than the Spanish group, we adjusted all the models by age and height (except for those including those variables). Comparisons between Spanish and Moroccan women were performed using one-way analysis of co-variance (ANCOVA) adjusted for age and height. Nominal variables were analysed using Chi-squared tests. Binary logistic regression was used to analyze the differences in metabolic syndrome between Spanish and Moroccan women.

Results

The physical fitness, anthropometric and body composition characteristics of the study participants by country are shown in table I. Moroccan women scored better in cardiorespiratory fitness ($P < 0.05$), lower body strength and lower body flexibility (both $P < 0.001$). Moroccan women scored worse on upper body flexibility ($P < 0.05$) and in static balance ($P = 0.05$). Not significant differences were observed in weight,

Table II
Metabolic risk factors of the study participants by country

Variable	*Spanish women (n = 63)*	*Moroccan women (n = 58)*	*P adjusted by age*	*P adjusted by age and height*
Systolic blood pressure (mmHg)	126.5 (2.4)	128.7 (2.7)	0.548	0.505
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.2 (1.0)	72.9 (1.2)	0.010	0.004
Resting heart rate (beats per min)	75.9 (1.3)	69.7 (1.5)	0.004	0.039
Glucose (mg/dL)	92.4 (2.1)	98.1 (2.3)	0.080	0.398
Total cholesterol (mg/dL)	210.8 (5.3)	190.8 (6.0)	0.020	0.044
HDL cholesterol (mg/dL)	61.5 (2.2)	49.2 (2.4)	< 0.001	0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	123.2 (4.4)	124.0 (4.9)	0.905	0.070
Total cholesterol/HDL cholesterol	3.6 (0.2)	4.2 (0.2)	0.090	0.080
Total cholesterol-HDL cholesterol	148.2 (5.1)	144.8 (5.6)	0.610	0.341
(Total cholesterol-HDL cholesterol)/HDL-cholesterol	2.63 (0.2)	3.20 (0.2)	0.080	0.090
Triglycerides (mg/dL)	113.1 (9.7)	97.7 (10.9)	0.322	0.442

Values expressed as mean (standard error); HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

BMI, weight status, bone mineral density and muscle mass after adjusting for age and height, whereas body fat percentage was higher in the Moroccan group (P = 0.036). Eighty-two percent of the Spanish group and 74% of the Moroccan group were overweight or obese.

Cardiovascular profile parameters are presented in table II. Diastolic blood pressure, resting heart rate, total cholesterol and HDL-cholesterol were lower in the Moroccan group (all P<0.05). There were no differences in the studied atherogenic indexes, i.e. total cholesterol/HDL-cholesterol, total cholesterol – HDL-cholesterol and (total cholesterol – HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol.

The prevalence of having elevated metabolic risk factors in Spanish women was no significantly higher compared with women from Morocco (data not shown). Likewise, the prevalence of having metabolic syndrome was similar in both groups.

Discussion

The findings of this study should be taken with caution due to the fact that the study sample was relatively small, of convenience, and not representative of the studied countries. On the other hand, this is the first study examining a large range of physical fitness components, body composition and metabolic syndrome risk factors parameters in Moroccan women, and does it in a single report, which allows us to draw a global picture of the health status of the participants studied. The present study should stimulate further research, involving larger sample sizes, on physical fitness and other health indicators in understudied populations.

The "6-min walking" test is a good marker of cardiorespiratory fitness.[17] Muscular strength is also a predictor of functional capacity, morbidity and mortality.[18] We observed higher cardiorespiratory fitness and muscular strength in Moroccan compared with Spanish women. This finding together with the lower diastolic blood pressure and resting heart rate observed in the Moroccan women group, indicates a better cardiovascular functioning and health status.[19] In fact, resting heart rate has been also shown to be an important predictor of mortality in cardiovascular disorders.[19] This is not contradictory with the lower life expectancy at birth observed in Morocco compared to Spain, since many other factors affect life expectancy such as health system availability. The results are nevertheless interesting and should be further studied in larger sample sizes.

Flexibility is important in adult people, is related with lower back pain or scoliosis, and is an important outcome to maintaining and restoring mobility.[20] The results observed in this study regarding flexibility are mixed. The Moroccan group performed better in lower-body flexibility test but worse in upper-body flexibility test. The reasons explaining this funding are unknown, but in our opinion might be due to the different cultural daily tasks.

A good body balance, coordination and agility are another important fitness components and have shown to be preventive against the falls risk in old people.[21] Moroccan women displayed worse score in the static balance test employed ("30-s blind flamingo"), whereas dynamic balance and motor agility (as measured by "8-feet up&go" test) was similar in both groups. Coordinative parameters may influence daily life functioning. It has also been shown that decline of the basic coordinative parameters can be driven by neurodegenerative processes and environmental factors such as high calorie intake, physical and mental inactivity, toxins and/or infectious agents.[21]

Atherogenic indexes were similar in both samples. Likewise no significant differences were observed in the prevalence of metabolic syndrome between Moroccan and Spanish women. There are no data from metabolic

syndrome prevalence in Moroccan population, whereas, to note is that the prevalence among Spanish women aged 35-64 years is around 30.7-33.6%[12] and thus, higher than the prevalence observed in both samples.

In the present study, both groups showed an overweight and obesity status around 80%. This value is extremely high, and superior to the epidemiologic reference values previously found in Spanish[10] and Moroccan[9] studies. The same phenomenon was observed for the fat mass percentage obtained. Bone mineral density from both groups, as measured by ultrasound in the calcaneus area, was lower than those reported from normative data for the Spanish population of the same age and gender[22] (we have not found reference data referred to Moroccan population).

In summary, Moroccan women had better cardiorespiratory fitness, muscle strength and a lower resting heart rate and diastolic blood pressure than Spanish women, which is indicative of a healthier cardiovascular profile. Further research is needed in African countries, in which data in health outcomes are scarce or non-existing.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge all the participants for their collaboration. We also acknowledge to all the collaborators involved in the field work for their efforts and great enthusiasm.

Funding

This study was in part financially supported by the Center of Initiatives for Cooperation and Development of the University of Granada (CICODE) PI 43 VIII, the Andalusian Junta PI-0339/2008, the Spanish Ministry of Foreign Affairs (AECI, A/011163/07, A/018049/08) and grants from the Spanish Ministry of Education (AP-2006-03676 and EX-2008-0641), Ministry of Science and Innovation (BES-2009-013442 and RYC-2010-05957), the Swedish Council for Working Life and Social Research (FAS) and the Swedish Heart-Lung Foundation (20090635).

References

1. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 2024-35.
2. Kokkinos P, Myers J. Exercise and physical activity: clinical outcomes and applications. *Circulation* 2010; 122: 1637-48.
3. Tabutin D. [Comparative evolution in mortality in North Africa from 1960 until today]. *Soc Sci Med* 1993; 36: 1257-65.
4. (Accessed Oct 13th, 2010, at http://data.euro.who.int/hfadb/.)
5. Global Health Observatory. 2008. (Accessed 18/10/2010, 2010, at http://apps.who.int/ghodata/?vid=61110.)
6. Ruiz-Ramos M, Viciana-Fernandez F. [Inequalities in longevity and quality of life between Andalusia and Spain]. *Gac Sanit* 2004; 18: 260-7.
7. INE. España en cifras 2009. http://www.ine.es/prodyser/pubweb/espcif/espcif09.pdf Consulted 14th of September. In: España en cifras: Instituto Nacional de Estadística; 2009.
8. Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001; 4: 1399-402.
9. Benjelloun S. Nutrition transition in Morocco. *Public Health Nutr* 2002; 5: 135-40.
10. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 686-91.
11. Causes of Mortality in Morocco. 2006. (Accessed 18/10/2010, at http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls.)
12. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-36.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
14. Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 625-32.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 1-6.
16. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB et al. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med* 2010.
17. Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Karelis AD. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism* 2008; 57: 1293-8.
18. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 228-35.
19. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
20. Buckwalter JA. Maintaining and restoring mobility in middle and old age: the importance of the soft tissues. *Instr Course Lect* 1997; 46: 459-69.
21. Wiacek M, Hagner W, Hagner-Derengowska M, et al. Deterioration of basic coordinative parameters defines life quality of elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 212-4.
22. Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres M et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-92.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):232-243
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Desarrollo de una bebida de alto contenido proteico a partir de algarrobo, lupino y quinoa para la dieta de preescolares

P. Cerezal Mezquita[1], E. Acosta Barrientos[2], G. Rojas Valdivia[2], N. Romero Palacios[3] and R. Arcos Zavala[4]

[1]Departamento de Alimentos de la Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile. [2]Ingeniera en Alimentos. Titulada de la Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile. [3]Departamento de Ciencia de los Alimentos y Tecnología Química de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Santiago. Chile. [4]Director de la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE). Calama. Antofagasta. Chile.

Resumen

En la presente investigación se desarrolló una bebida de alto contenido proteico a partir de la mezcla de los extractos líquidos de un pseudocereal, quinua *(Chenopodium quinoa Willd)* y de dos plantas leguminosas: algarrobo *(Prosopis chilensis (Mol.) Stunz)* y lupino *(Lupinus albus L.),* provenientes del altiplano andino de la macrozona norte de Chile, saborizándose con pulpa de frambuesa, para contribuir en la alimentación de niños entre 2 y 5 años de estrato socio-económico bajo con deficiencias nutricionales. La formulación se definió por Programación Lineal, se determinó su composición por análisis proximal y se realizaron pruebas físicas, microbiológicas y de aceptación sensorial. Al concluir los 90 días de almacenamiento la bebida obtuvo un contenido de proteínas de 1,36%, siendo el triptófano el aminoácido limitante; por su parte, las coordenadas de cromaticidad del espacio de color CIEL*a*b* no presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) manteniéndose la tonalidad de "rosado oscuro", la viscosidad y la evaluación sensorial resultaron aceptables.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:232-243)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5390

Palabras clave: *Bebida de alto contenido proteico. Extractos de algarrobo, quinua y lupino. Propiedades físicas, químicas y sensoriales.*

DEVELOPMENT OF A HIGH CONTENT PROTEIN BEVERAGE FROM CHILEAN MESQUITE, LUPINE AND QUINOA FOR THE DIET OF PRE-SCHOOLERS

Abstract

This research was aimed at developing a high content protein beverage from the mixture of liquid extracts of a pseudocereal, quinoa *(Chenopodium quinoa Willd)* and two legumes: mesquite *(Prosopis chilensis (Mol.) Stunz)* and lupine *(Lupinus albus L.),* native from the Andean highlands of the Chilean northern macro-zone, flavored with raspberry pulp, to help in the feeding of children between 2 and 5 years of lower socioeconomic status with nutritional deficiencies. The formulation was defined by linear programming, its composition was determined by proximate analysis and physical, microbiological and sensory acceptance tests were performed. After 90 days of storage time, the beverage got a protein content of 1.36%, being tryptophan the limiting amino acid; for its part, the chromaticity coordinates of CIEL*a*b* color space showed no statistical significant differences ($p < 0.05$) maintaining the "dark pink" tonality, the viscosity and the sensory evaluation were acceptable for drinking.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:232-243)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5390

Key words: *High content protein beverage. Extracts of quinoa, mesquite and lupine. Physical, chemical and sensory properties.*

Correspondencia: Pedro Cerezal Mezquita.
Ingeniero Civil Químico.
Especialista en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.
Doctor en Ciencias Técnicas (Mención Alimentos).
Profesor Asociado del Departamento de Alimentos.
Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta.
Avda. Universidad de Antofagasta. Campus Coloso, Casilla 170.
Antofagasta. Chile.
E-mail: pcerezal@uantof.cl

Recibido: 13-VI-2011.
1.ª Revisión: 12-VII-2011.
Aceptado: 30-VIII-2011.

Introducción

La formulación de mezclas de cereales y leguminosas, permite obtener un mejoramiento del balance aminoacídico, lo que se traduce en un valor superior en la calidad de la proteína comparado con la de cada uno por separado, debido a que las leguminosas son una mejor fuente de lisina que los cereales y éstos representan una fuente superior de aminoácidos azufrados[1].

El Departamento de Alimentos de la Universidad de Antofagasta, Chile, como parte de los trabajos realizados en conjunto con la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE) elaboró productos de alto contenido proteico a partir de materias primas altiplánicas lupino *(Lupinus albus L.)* y quinua *(Chenopodium quinoa Willd)*[2] que combinadas con cereales tradicionales de bajo costo (arroz, maíz), permitieron desarrollar mezclas sólidas y semisólidas, las que han sido una alternativa de consumo para grupos de niños en riesgo de desnutrición y además ayudan a complementar una dieta sana[3]. Considerando que se ofertan poca variedad de bebidas proteicas de origen vegetal en el mercado nacional y que las existentes son fundamentalmente en base a soya, se procedió a desarrollar una bebida proteica, a base de los extractos líquidos de las vainas del algarrobo *(Prosopis chilensis (Mol.) Stunz),* quinua *(Chenopodium quinoa Willd)* y lupino *(Lupinus albus L.),* saborizada con pulpa de frambuesa, para mejorar el sabor y apariencia de los extractos.

Los algarrobos o "mesquites" son plantas leguminosas del género Prosopis de la familia Fabaceae que crecen en ecosistemas áridos en diferentes partes del mundo. En Chile se desarrollan seis especies de *Prosopis*; *P. tamarugo*, *P. strombulifera*, *P. burkartii*, *P. chilensis*, *P. flexuosa* y *P. alba*. Sin embargo, el uso industrial de los algarrobos es casi inexistente debido a que crecen principalmente en regiones pobres con poco desarrollo tecnológico[4] y su consumo se limita a los pobladores indígenas atacameños, quienes lo han incluido en sus dietas desde tiempos ancestrales; a diferencia de Argentina y Perú donde se ha ido masificando su utilización como: sucedáneo de café, chocolate, alcohol por fermentación y harina para panificación que no contiene ni gliadina ni glutenina, por lo que puede ser consumida por enfermos celíacos[5]. La proteína del algarrobo contiene, el aminoácido esencial valina en cantidades superiores a las informadas por el patrón FAO[6], por encima de las cantidades presentes en la proteína de quinua[5,7]. Sus polisacáridos, llamados galactomananos constituyen la goma de algarroba, que se utiliza como agente estabilizador y espesante en la industria alimenticia, así como en las industrias farmacéutica y cosmética donde la viscosidad es un factor de calidad decisivo en la consistencia que le otorga al producto[8,9].

La quinua *(Chenopodium quinua Willd)* es uno de los pseudocereales más importante de la zona andina por su contenido en proteínas de alta calidad, en la que están presentes todos los aminoácidos esenciales, rico en vitaminas y minerales, y crece bien bajo condiciones extremas, como sequías, heladas y salinidad del suelo. Dentro de los granos andinos es el de mayor versatilidad para el consumo. El grano entero, la harina cruda o tostada, hojuelas, sémola y polvo instantáneo pueden ser preparados de múltiples formas[2,3,10,11].

El lupino puede sustituir granos de cereal en muchos productos alimenticios, incrementando la calidad nutricional por su contenido en proteína y caroteno, se incorpora en pastas y panes, en productos crujientes, fórmulas de bebé, sopas y ensaladas[2,3,12,13], aunque no posee histidina, aminoácido esencial, necesario para los lactantes de término, conlleva que al confeccionar la dieta sobre esta base, debe suplementarse con otras fuentes, como: quinua, y algarrobo que contienen 4,6 y 1,99 g de histidina/100 g proteína, respectivamente[7,14].

El objetivo principal de este trabajo consistió en obtener una bebida vegetal de alto valor proteico a partir de extractos líquidos de quinua, lupino y algarrobo saborizada con frambuesa, aplicando la técnica matemática de la Programación Lineal para obtener los contenidos de cada materia prima de la formulación permitiendo suplementar alrededor del 3% de las proteínas requeridas diariamente por los niños de 2 a 5 años con una aceptabilidad comprobada mediante pruebas sensoriales, para un período de 90 días de conservación a temperatura ambiente y lugar seco.

Materiales y métodos

Materia prima

La empresa de Productos Nutritivos, AVELUP Temuco-Chile, suministró los granos de lupino *(Lupinus albus L),* y quinua *(Chenopodium quinua Willd),* envasados, en bolsas de papel de 25 y 10 kg respectivamente, mientras que las vainas de algarrobo *(Prosopis chilensis (Mol.) Stunz)* envasadas en bolsas plásticas de 15 kg, se adquirieron directamente en el Ayllu de Solcor, San Pedro de Atacama. La pulpa concentrada de frambuesa (marca "Minuto Verde" 100% natural, Empresa Alifrut S.A.-Chile) envasada en bolsas multicapas asépticas de 335 g se obtuvo en una cadena de Supermercados de Antofagasta. El bicarbonato sódico y el ácido cítrico, calidad comercial, se adquirieron desde Merck Co (Chile) y botellas de vidrio de 250 mL con tapa twist-off (Cristalerías Toro S.A.C.I.; Santiago, Chile).

Pruebas preliminares

Se realizaron pruebas preliminares para determinar los tiempos de remojo y cocción a aplicar en cada materia prima de acuerdo con los aportes de proteínas que se obtendrían al elaborar la bebida, siendo para la quinua en proporción de 1:6 (granos : agua) el mejor tiempo de remojo por 24 horas con un 0,50%, contra un 0,30 y

0,31% para 12 y 6 horas respectivamente. Para el tiempo de cocción se hizo el estudio con 9, 12 y 15 minutos donde la cantidad de proteínas no mostró variación significativa pero se optó por 9 minutos de cocción, porque a mayor tiempo de cocción la viscosidad aumentaba considerablemente. Para el lupino, el mejor tiempo de remojo obtenido con proporción de 1:6 (granos : agua) fue de 24 horas, ya que para 36 horas de remojo, se obtenía mayor porciento de proteína pero con riesgo de fermentación, los tiempos de cocción fueron 30, 40 y 50 minutos; resultando como el mejor tiempo 40 minutos, alcanzando un 1,80% de proteína, que correspondió a un 27% más que para una combinación de 40 minutos con 12 horas de remojo y 31% más que para 40 minutos con 6 horas de remojo. El algarrobo no requirió tiempo de remojo, la mayor cantidad de proteínas contenidas en el extracto líquido fue 0,47% y se obtuvo con 15 minutos de cocción para una relación granos : agua de 1:5. Todos los granos se cocieron en Marmita capacidad 10 L (marca Magefesa, Vizcaya, España) a Presión > 1 atm.

Proceso de elaboración y desarrollo de la formulación

La elaboración de la bebida se realizó de acuerdo al diagrama de flujo presentado en la fig. 1.

Formulación de la mezcla

La bebida proteica sabor frambuesa se elaboró en la Planta Piloto del Departamento de Alimentos de la Universidad de Antofagasta. Se plantearon 5 formulaciones con proporciones variables de extractos líquidos de algarrobo, lupino y quinua, empleando la técnica de Programación Lineal con apoyo de la herramienta "Solver" de la hoja de cálculo de Microsoft EXCEL v.2000. Las formulaciones se compararon con el patrón de proteínas de referencia de la FAO[6] y a través de evaluación sensorial se definieron las restricciones bajo el criterio de que la mezcla de los extractos líquidos de algarrobo, quinua y lupino aportara del 75 al

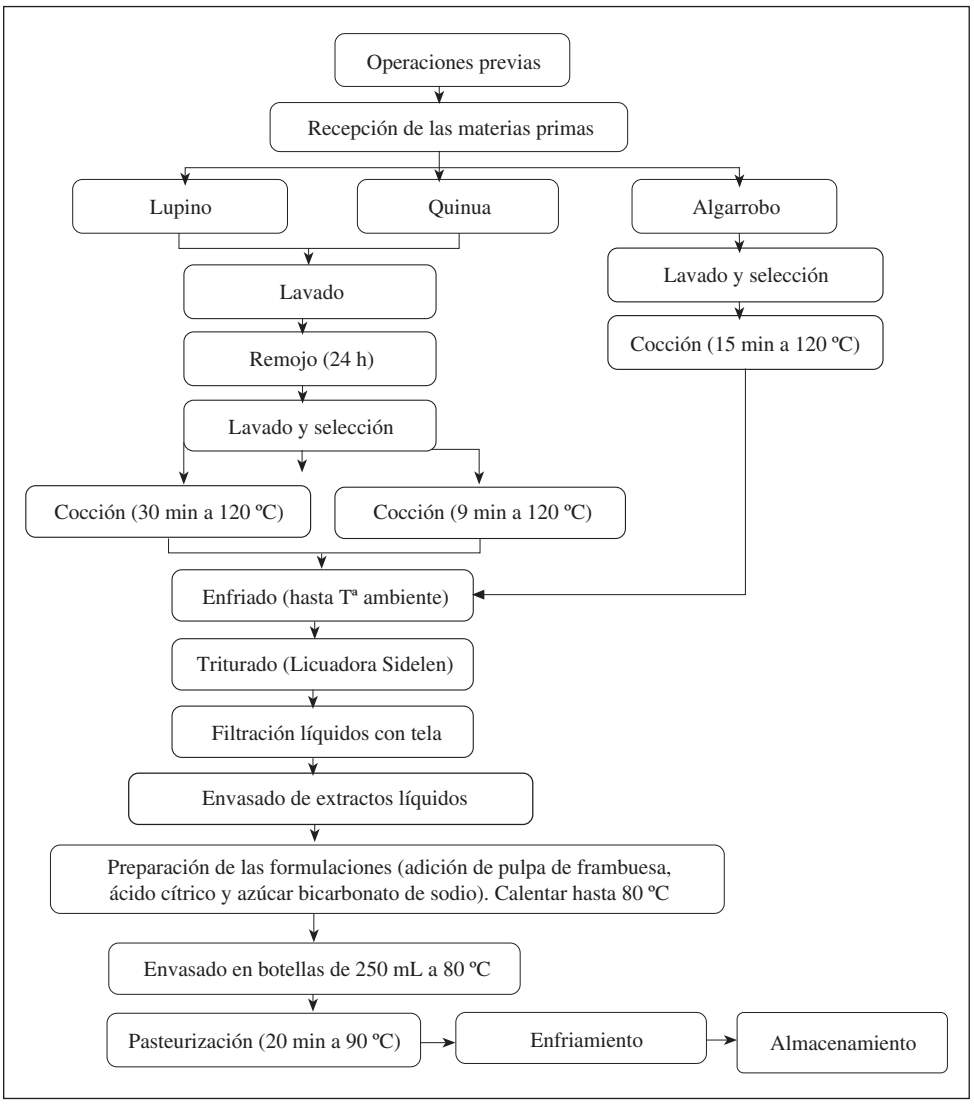


Fig. 1.—Diagrama de flujo para la elaboración de la bebida proteica de frambuesa.

80% de la formulación y el resto a los demás ingredientes (concentrado de frambuesas y azúcar), que el aporte de proteínas a complementar fuese mayor al contenido en el jugo que se comercializa "AdeS"[15], sabor naranja, que el porcentaje de aminoácidos esenciales sea ≥ 3,0% de lo requerido por la dieta del niño de 2 a 5 años de vida y que la mezcla fuese de bajo costo.

Las dos bebidas proteicas, de las cinco formuladas, con denominación A y B, se prepararon de acuerdo a la formulación respuesta de la función Solver, se calentaron hasta alcanzar una temperatura de 80 ºC en el centro térmico, medida con un sensor bimetálico de temperatura. Se llenaron las botellas de vidrio de 250 mL, previamente esterilizadas, dejando un espacio de cabeza de 1,5 a 2 cm, para lograr un correcto vacío, y se cerraron con tapa twist-off. A continuación se colocaron de forma vertical en un cesto y se introdujeron en un recipiente con agua caliente que cubría completamente las botellas; una vez alcanzada la temperatura de ebullición del agua, se retuvieron por 20 min para producir la pasteurización de la bebida. Para el enfriamiento de los envases se procedió a la aspersión de agua potable en forma manual en los primeros instantes y después se continuó bajo chorros de agua hasta alcanzar al interior del producto una temperatura de 40 ± 5 ºC. El almacenamiento se realizó a temperatura ambiente, en lugar fresco y seco durante 90 días.

Métodos químicos

Los análisis se efectuaron a los granos (lupino, quinua y algarrobo), molidos mediante un Molino F mod. Nº 4 (marca Quaker City Mill. Philadelphia, PA, USA), a sus extractos líquidos, al Jugo "AdeS" sabor naranja, para tener los parámetros de composición para su comparación; y a la bebida proteica en estudio.

Determinación de Humedad: Se realizó por determinación gravimétrica de la pérdida de masa. Se pesaron 10 g de muestra, en una placa petri, se llevaron a la estufa Binder Gmbh mod. FD-23 (Tuttlingen, Germany) escala de 0 a 300°C, hasta peso constante a 130 ± 3°C, el procedimiento se realizó por duplicado para cada harina y mezcla[16].

Determinación de Cenizas: Se midió utilizando el método de incineración seca, en horno mufla Vulcan mod. A-550 (Degussa-Ney, Yucaipa, CA, USA) a 550 ºC, hasta obtener la muestra de color blanco o grisáceo[16].

Determinación de Lípidos: Se realizó, por extracción con solvente en equipo Soxhlet de 250 mL (Simax S.A.; Alemania)[16,17].

Determinación de Fibra: Se realizó por pérdida de masa a través de oxidación e hidrólisis ácida[17].

Determinación de Proteínas: Se determinó con un equipo digestor destilador Kjeldahl mod. Q327-E26B (Quimis, Diadema, SP, Brasil). El contenido proteico de los granos y extracto líquido de algarrobo se calculó multiplicando el valor obtenido (nitrógeno total) por el factor de conversión 6,25; los granos y extractos líquidos de quinua y lupino, el jugo "AdeS" y la bebida proteica por 5,75 según ISP[16] y Schmidt-Hebbel[17].

Determinación de Extracto No Nitrogenados (E.N.N.): Se determinaron indirectamente por diferencia de 100 menos la suma del porcentaje de humedad, proteína, lípidos y cenizas (componentes principales)[17].

Determinación de Acidez: Se determinó a través de titulación, basándose en una reacción ácido-base[16].

Métodos físicos

Los análisis físicos se realizaron a los extractos líquidos, a la bebida "AdeS" sabor naranja y a la bebida proteica en estudio.

Determinación del Color: Se realizó con el equipo ColorFlex (Hunter Lab, Reston, VA, USA), según el procedimiento establecido en el manual de Instrucción, se colocó la muestra en una cubeta de cristal de cuarzo 5,08 cm se tapó con una cubierta negra. A través del software HunterLab's Easy Match QC se realizó la lectura siguiendo la relación recomendada iluminante/ observador D65/10° utilizando el método de medición para líquidos opacos, registrando los parámetros L^* (luminosidad y grado de oscurecimiento de las muestras), coordenadas cromáticas a^* (+ a^* = rojo, - a^* = verde) y b^* (+ b^* = amarillo, - b^* = azul). Se realizaron 12 mediciones por cada muestra a razón de una cada minuto[18]. Las diferencias de color se calcularon en el período de almacenamiento de 90 días de acuerdo a la ecuación:

$$\Delta E^* = \sqrt{\left(L_i^* - L_o^*\right)^2 + \left(a_i^* - a_o^*\right)^2 + \left(b_i^* - b_o^*\right)^2}$$

donde L_o^*, a_o^* y b_o^* son los valores de las muestras en el tiempo cero y L_i^*, a_i^* y b_i^* son los valores medidos de cada muestra a cualquier tiempo. El croma (C^*) se calculó de acuerdo a la ecuación:

$$C^* = \sqrt{\left(a^{*2} + b^{*2}\right)}$$

y el ángulo hue, matiz (h^*), según la ecuación:

$$h^* = tan^{-1}\left(b^*/a^*\right)$$

donde $a^* > 0$ and $b^* \geq 0$[19].

Determinación de la Viscosidad: Se realizaron, 10 mediciones de viscosidad por cada muestra, cada 30 segundos a 100 rpm y se expresaron en mPa*s mediante el equipo viscosímetro digital rotacional Brookfield mod. DV-II+ (Brookfield Engineering Laboratories, Stoughton, MA, USA) acoplado a un computador provisto del programa Wingather desarrollado por el fabricante[20].

Métodos microbiológicos

Los análisis microbiológicos de *Salmonella*, recuento de aerobios mesófilos, coliformes y *Echerichia Coli* se

realizaron a la bebida proteica[16] y los resultados se compararon con los límites establecidos en el R.S.A[21].

Evaluación sensorial

Para la definición y calificación del producto se realizaron diferentes pruebas de evaluación sensorial, al inicio pruebas de ordenamiento a las 5 mezclas de extractos líquidos, después de escoger las dos fórmulas mejor evaluadas y elaborar con ellas las dos bebidas proteicas A y B, se efectuaron pruebas de preferencia y pruebas con escalas no estructuradas al comienzo del estudio y posteriormente cada 30 días, con la finalidad de evaluar sus características en cuanto a sabor, textura, color y apariencia en el envase.

Prueba de ordenamiento

Las pruebas preliminares de ordenamiento para clasificar de mayor a menor aceptabilidad se realizaron a las cinco mezclas elaboradas con diferentes contenidos de los extractos líquidos empleados, lupino (L), quinua (Q) y algarrobo (A), (L:Q:A) en las relaciones siguientes: (60:15:10); (50:20:15); (45:25:15); (40:21:15) y (40:25:15). Estas pruebas se ejecutaron con 20 alumnos de la carrera de Ingeniería en Alimentos del ciclo profesional, lo cual los hace acreedores de ser "jueces semientrenados" ya que han cursado la asignatura de evaluación sensorial.

Prueba de preferencia (escala hedónica)

Se escogieron las dos mejores mezclas de las cinco propuestas en la prueba de ordenamiento, las que pasaron a una segunda etapa añadiéndose pulpa concentrada de frambuesa y azúcar con lo que se completaron las formulaciones, denominándose A y B. A estas dos formulaciones se les procedió a realizar una prueba de preferencia (escala hedónica) de 5 puntos, con términos de "me gusta extremadamente" con valor de 5 puntos hasta "me disgusta extremadamente" con valor de 1 punto, ocupando a los 20 jueces semientrenados, en donde se evaluaron los atributos siguientes: sabor, color, olor, consistencia y dulzor. Con esta prueba más específica se pudo identificar la formulación de mayor aceptación.

Pruebas de evaluación sensorial mediante escalas no estructuradas

Se confeccionaron los procedimientos de evaluación sensorial (PES), mediante el diseño de una escala por atributos para la bebida proteica (formulaciones A y B), de acuerdo con la metodología descrita por Torricella[22] . La graduación de la escala lineal no estructurada de cada una de las características fue de 0 a 12 cm, con anclajes orales a 1 cm de los extremos, quedando la zona de evaluación de 0 a 10 cm, siendo cero el valor del anclaje izquierdo de la característica, con la peor evaluación y el otro extremo, con valor de 10, el del anclaje derecho, con la mejor evaluación. En algunas características específicas la escala lineal de 10 cm se dividió en dos, siendo el valor central, correspondiente a la puntuación de 5, el de mayor evaluación y los extremos (anclajes), ambos tomados como ceros, las peores evaluaciones. Este método de evaluación se realizó para cuantificar los atributos mediante escalas continuas que poseen las ventajas de una cuantificación y ponderación de acuerdo a la importancia que se le entrega a los atributos; siendo éstas: aspecto del producto en el envase, olor, sabor y textura y una que recoge el sentir completo del producto a la que se le denominó "impresión general". En estas pruebas participaron los jueces descritos anteriormente. Esta evaluación se realizó cada 30 días durante el tiempo de almacenamiento. La puntuación total y la evaluación cualitativa de las diferentes formulaciones se expresaron como: excelente (17,5-20,0), buena, (15,4-17,4), aceptable (11,2-15,3), regular (7,2-11,1) y mala (< 7,2)[22].

Escala hedónica gráfica

Las formulaciones se reajustaron de acuerdo con el resultado de los jueces semientrenados y las bebidas se sometieron a la aceptación de 15 niños de 2 a 5 años (previamente entrenados con productos conocidos), en el Jardín Infantil "Mundo Feliz" de la ciudad de Antofagasta; mediante la cartilla de evaluación del "Estado Facial", se utilizaron 5 expresiones diferentes de caras, que representaron los criterios siguientes: (Me gusta mucho, Me gusta, No me gusta ni me disgusta, Me disgusta, Me disgusta mucho).

Perfil aminoacídico de la mezcla

La determinación del perfil de aminoácidos se realizó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), con derivatización precolumna con etoximetilenmalonato de dietilo, al término del estudio de almacenamiento, 90 días de elaborada la bebida, con el fin de compararlo con la cantidad de aminoácidos entregado en la formulación del Solver y con lo requerido por los niños de 2 a 5 años[12]. Se pesaron aproximadamente 2 mg de proteína, de la bebida, se hidrolizaron a 120 ºC con HCl 6N por 20 horas, se llevaron a sequedad en rotavapor (Büchi Labortechnick; Suiza) y el residuo de aminoácidos se disolvió en un tampón borato pH = 9,0 que se derivatizó con etoximetilenmalonato de dietilo a 50º C por 50 minutos con agitación. Se tomó 20 μL de muestra derivatizada y se inyectó en un cromatógrafo HPLC con detector UV a 280 nm usando una columna Nova Pak RP 18, 4 μm, Waters. Fase móvil acetato de

Tabla I
Resultados evaluación sensorial escala hedónica de 5 puntos

Parámetro	Jueces semientrenados (n = 20)		Comparación estadística (p < 0,05)	Escala facial	Puntaje	Preescolares 2 a 5 años (n = 30)			
	Formulaciones					Formulaciones			
	A	B				A		B	
						Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sabor	3,79 ± 0,79	3,63 ± 1,12	NS	Me gusta mucho	5	6	20,0	2	6,7
Color	3,68 ± 0,89	3,05 ± 0,91	DS	Me gusta	4	18	60,0	10	33,3
Olor	3,11 ± 0,88	3,05 ± 0,97	NS	Ni me gusta ni me disgusta	3	4	13,3	9	30,0
Consistencia	3,32 ± 0,89	3,37 ± 0,96	NS	Me disgusta	2	2	6,7	7	23,3
Dulzor	3,74 ± 0,81	3,26 ± 1,05	DS	Me disgusta mucho	1	0	0,0	2	6,7
				$\bar{X} \pm S$		3,93 ± 0,78		3,10 ± 1,06	
				Comparación Estadística (p < 0,05)		DS			

Los valores en las columnas están presentados como $\bar{X} \pm S$: Valor medio ± desviación típica.
DS: Diferencia significativa; NS: No significativo.

sodio pH 6 y acetonitrilo, usando gradiente de solvente. El cálculo de cada aminoácido se hizo por comparación con ácido amino butírico como estándar interno[23].

Análisis estadístico de resultados

Los análisis se realizaron al menos por duplicado, presentándose como valores medios ($\bar{X}$) y sus desviaciones estándar (S), con un nivel de confianza del 95%, las evaluaciones estadísticas de los resultados, se efectuaron utilizando la hoja de Cálculo de Microsoft Excel versión 2000. Los ajustes de los datos para los diferentes gráficos se efectuaron por regresión lineal expresando el valor del coeficiente de determinación R^2 que mayor ajuste presentara entre las variables. La formulación de la bebida se definió a través de la programación lineal con la herramienta Solver de la Hoja de Cálculos de Excel versión 2000 y se calculó el aminograma a partir de los datos teóricos de las materias primas, para luego ser comparadas con los valores reales, definiendo correctamente el aporte proteico de las bebidas.

Resultados y discusión

Programación lineal

Selección de la mejor formulación

El criterio para la selección de la mejor formulación fue encontrar una combinación de los extractos de lupino (L), Quinua (Q) y algarrobo (A), considerando su incidencia en el sabor del producto, el color y la consistencia; así como los aminoácidos limitantes y el aporte al porcentaje de proteínas. Se prepararon cinco formulaciones L:Q:A (60:15:10) (50:20:15) (45:25:15), (40:21:15) y (40:25:15), siendo favorecidas en el ordenamiento de preferencias por parte de los jueces semientrenados las formulaciones de menor contenido en lupino, donde resulta menos perceptible el sabor "afrijolado".

Según los resultados obtenidos por la planilla Solver, las dos formulaciones seleccionadas: A y B con una proporción (L:Q:A) de (40:21:15) y (40:25:15) correspondieron con un 76 y 80%, de los extractos líquidos, respectivamente; y el resto a los demás ingredientes de la fórmula, pulpa concentrada de frambuesa (PCF) y azúcar (AZ); de tal manera que la composición final quedó de la forma siguiente: *Fórmula A*: L:Q:A (40:21:15) + PCF 20% + AZ 4%, y la *Fórmula B*: L:Q:A (40:25:15) + PCF 15 % + AZ 5%; siendo el aminoácido teórico limitante la histidina en un 49,6% para A y un 45,4% para B. El costo total de la suma de los insumos utilizados para la elaboración de la formulación A y B, exceptuando material de envase, etiquetas, embalaje, mano de obra y gastos de energía alcanzó en pesos chilenos (CLP) $ 410.- y en dólares americanos (USD $ 0,88) y CLP $ 460.- (USD $ 0,98) (cambio al día 09/06/2011), por kg, respectivamente.

Evaluación sensorial

Escala hedónica

En la tabla I se muestran los resultados de la escala hedónica de 5 puntos, al comparar la formulación A y

Tabla II
Resultados de la evaluación sensorial durante los 90 días de almacenamiento (n = 20)

Característica organoléptica	Coeficiente de ponderación		Tiempo de almacenamiento (días)															
			Puntaje promedio								Puntuación convertida							
			0		30		60		90		0		30		60		90	
	Individual	General	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Aspecto del producto en el frasco																		
Opacidad	0,27	0,6	2,6	2,4	2,3	2,2	2,1	1,6	2,2	1,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,6	0,5
Apariencia	0,33		3,8	3,5	3,9	3,6	3,0	2,3	3,2	2,6	1,2	1,2	1,3	1,2	1,0	0,8	1,1	0,9
Olor																		
Tipicidad	0,48	0,8	3,9	3,0	3,4	3,3	3,3	3,1	3,6	3,1	1,9	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5	1,7	1,5
Intensidad	0,32		3,5	3,2	3,9	3,7	3,2	3,2	3,7	1,6	1,1	1,0	1,2	1,2	1,0	1,0	1,2	0,5
Sabor																		
Tipicidad	0,42	1,4	3,3	2,9	3,3	3,2	3,3	3,0	3,6	3,1	1,4	1,2	1,4	1,3	1,4	1,3	1,5	1,3
Dulzor	0,28		4,8	4,1	4,2	4,0	4,2	3,7	4,2	3,5	1,3	1,1	1,2	1,1	1,2	1,0	1,2	1,0
Amargor	0,28		3,4	4,1	3,5	3,4	3,2	3,7	3,3	3,6	0,9	1,1	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0
Acidez	0,42		3,4	3,7	3,9	3,8	3,0	3,4	3,2	3,4	1,4	1,5	1,7	1,6	1,3	1,4	1,3	1,4
Textura																		
Consistencia	0,42	0,6	4,1	3,9	3,9	3,9	4,2	3,4	4,1	3,8	1,7	1,7	1,6	1,6	1,8	1,4	1,7	1,6
Suavidad	0,18		3,0	3,4	3,1	3,0	2,9	3,1	3,5	2,6	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5
Impresión General	0,6	0,6	3,3	3,0	3,2	2,9	3,0	2,7	2,9	2,1	2,0	1,8	1,9	1,7	1,8	1,6	1,7	1,3
Puntuación Total	**4**	**4**									**14,3**	**13,4**	**14,1**	**13,5**	**13,0**	**12,1**	**13,6**	**11,4**

B, los jueces semientrenados refieren diferencia estadísticamente significativa en la evaluación del color y sabor ($p < 0,05$), el resto de los parámetros no presentaron diferencias. De los juicios realizados por los preescolares para la formulación A la aceptación de la bebida fue del 80%, mientras que para la formulación B sólo alcanzó el 40% de aceptación; existiendo diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las bebidas, que se corrobora con la desviación típica de cada población muestral; ambos grupos evaluadores arrojaron una mejor aceptación para la fórmula A, que se atribuye al mayor contenido de concentrado de frambuesa.

Escala no estructurada

Los resultados obtenidos de la evaluación sensorial realizada por los jueces semientrenados para las formulaciones (A y B) se muestran en la tabla II, donde se puede observar que la formulación A tuvo una mayor aceptación por los jueces, aunque en ambos casos, hubo una tendencia a la disminución del puntaje total durante el estudio de almacenamiento, obteniendo valores de 14,3; 14,1; 13,0 y 13,6 para la formulación A, mientras que la formulación B obtuvo 13,4; 13,5; 12,1 y 11,4 para 0, 30, 60 y 90 días, respectivamente y ambos corresponden a la calificación de "Aceptable", según lo indicado por Torricella[22]. Los parámetros de mayor ponderación general recayeron sobre el sabor (1,4) y el olor (0,8), considerados como las características más importantes en la detección del sabor asociado al lupino.

Análisis proximal

En la tabla III se muestran los resultados del análisis químico proximal a las materias primas y bebidas en estudio, donde se observa que el contenido de proteína del grano de lupino (34,33%) y extracto líquido (1,83%) es mayor al existente en la quinua y algarrobo, en 3,1 y 3,7 veces, en relación a los granos y en 3,0 y 2,4 veces en relación a los extractos líquidos, respectivamente. El contenido de lípidos (10,26%) que presentó el grano de lupino se mantuvo dentro del intervalo (8 a 12%) descrito por Alonso[24], mientras que los hidratos de carbono están por debajo del 37%, los contenidos de fibra y cenizas, se encontraron dentro del 10 a 12% y 2,5 a 3,0%, respectivamente, de acuerdo a lo informado por Yañez[25]. En cuanto al contenido de lípidos en el extracto líquido (0,30%), es superior al obtenido para los extractos de quinua (0,06%) y algarrobo (0,05%).

La cantidad de proteínas (11,14%) y lípidos (5,80%) para el grano de quinua estuvieron por encima de los valores descritos por Tapia[10] quien señaló cantidades de 9,1 y 2,6; respectivamente; mientras que la cantidad de hidratos de carbono (63,65%) se encontró por debajo del 72,1% informado por el mismo autor, pudiéndose atri-

Tabla III
Análisis químico proximal al grano, extractos líquidos y a la bebida en estudio (base seca) (n = 3)

	Proteínas	*Lípidos*	*Fibra*	*Humedad*	*Cenizas*	*E.N.N.**	*Sólidos totales*
Granos							
Lupino	34,33 ± 0,09	10,26 ± 0,22	11,45 ± 0,44	9,29 ± 0,48	3,31 ±0,08	31,35 ±1,14	90,71 ± 0,48
Quinua	11,14 ± 0,09	5,80 ±0,05	3,88 ± 0,04	13,25 ± 0,01	2,29 ± 0,08	63,65 ± 0,09	86,75 ± 0,01
Algarrobo	9,33 ± 0,17	1,10 ± 0,10	10,75 ± 0,20	6,53 ± 0,06	3,16 ± 0,02	69,13 ± 0,21	93,47 ± 0,06
Extractos líquidos							
Lupino	1,80 ± 0,02	0,30 ± 0,10	1,31 ± 0,40	96,67 ± 0,30	0,35 ± 0,01	0,25 ± 0,10	3,33 ± 0,30
Quinua	0,51 ± 0,13	0,06 ± 0,03	0,77 ± 0,06	95,39 ± 0,34	0,09 ± 0,04	3,24 ± 0,26	4,61 ± 0,34
Algarrobo	0,56 ± 0,13	0,05 ± 0,06	2,21 ± 1,13	85,24 ± 0,08	0,50 ± 0,12	11,40 ± 1,41	14,76 ± 0,08
Bebida "AdeS"	0,62 ± 0,02	0,46 ± 0,36	1,13 ±0,02	87,19 ± 1,25	0,14 ± 0,03	10,46 ± 0,86	12,81 ± 1,25
Bebida proteica Formulación A (L:Q:A)(40:21:15)							
0 días	1,33 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,13 ± 0,01	83,68 ± 0,05	0,28 ± 0,01	14,45 ± 0,02	16,33 ± 0,05
90 días	1,36 ± 0,04	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	82,59 ± 0,42	0,29 ± 0,02	15,50 ± 0,40	17,41 ± 0,42

Los valores en las columnas están presentados como ± S: valor medio ± desviación típica, * ENN: extracto no nitrogenado. Bebida "AdeS", utilizada como referencia y Bebida proteica, en estudio.

buir la diferencia a que es un cultivo perteneciente a diferentes zonas de la región andina. La cantidad de cenizas (2,29%) fue inferior y la de fibras (3,88%) superior para la quinua, según lo expresado por FAO[26] que indicó valores de 3,0 y 2,1%, respectivamente.

Los contenidos de proteínas, lípidos e hidratos de carbono en el grano de algarrobo según tabla III fueron superiores al 8,1; 1,1 y 48,5% respectivamente obtenidos por Cruz[7]. La cantidad de cenizas y fibras se encuentran por debajo de los valores enunciados por el mismo autor, los cuales son 3,16% y 10,75% respectivamente. En cuanto al extracto líquido, presenta 3 veces más fibra que la quinua y 1,7 veces más que el lupino. La cantidad de lípidos en el algarrobo es 6 veces menor que en el lupino y la de la quinua es 5 veces menor a la del lupino; por ser estos valores tan bajos en los extractos líquidos, no se realizó el índice de peróxido durante el tiempo de almacenamiento.

Bebida proteica

En la tabla III se observa que la bebida elaborada correspondiente a la formulación A es superior en

Tabla IV
Resultados de la composición de aminoácidos esenciales para las formulaciones según planilla Solver y determinado por HPLC

Aminoácidos esenciales	*Extractos líquidos (g/100g proteínas)*			*Formulaciones*						
				A		*B*		*A*		
	Lupino	*Quinua*	*Algarrobo*	*FAO[1] (4,08%)*	*Aporte[2]*	*FAO[1] (4,2%)*	*Aporte[2]*	*FAO[1] (3,0%)*	*Aporte[2]*	*Determinado por HPLC (90 días)*
Isoleucina	4,1	7,0	3,26	0,0217	0,0398	0,0223	0,0412	0,01596	0,0434	0,0272
Leucina	6,4	7,3	7,94	0,0512	0,0606	0,0527	0,0621	0,03762	0,0663	0,0492
Lisina	4,5	8,4	4,26	0,0450	0,0450	0,0463	0,0467	0,02964	0,0490	0,0300
Metionina + Cistina	2,5	12,5	1,0	0,0194	0,0322	0,0200	0,0348	0,01425	0,0345	0,0178
Fenilalanina + Tirosina	9,3	12,0	5,82	0,0488	0,0847	0,0503	0,0871	0,03591	0,0931	0,0529
Treonina	3,3	5,7	4,68	0,0264	0,0338	0,0271	0,0350	0,01938	0,0368	0,0308
Triptófano	1,1	1,2	0,89	0,0085	0,0100	0,0088	0,0102	0,004845	0,0109	0,0044
Valina	3,7	7,6	7,8	0,0271	0,0413	0,0279	0,0429	0,01995	0,0447	0,0283
Histidina	0,0	4,6	2,92	0,0147	0,0074	0,0152	0,0083	0,00798	0,0074	0,0115

Formulación Lupino, Quinua Algarrobo (L:Q:A) A (40:21:15) y B (40:25:15).
[1]Porcentaje teórico diario recomendado de aminoácidos para la formulación del total requerido por los preescolares de 2 a 5 años.
[2]Aportado inicialmente por la formulación según Cálculo Teórico.

Tabla V
Valores de viscosidad para las formulaciones A y B, Jugo "AdeS" y extractos líquidos (n = 10)

Tiempo (días)	Viscosidad (mPa*s)					
	Formulaciones			Extractos líquidos		
	A	B	Jugo "AdeS"	Lupino	Quinua	Algarrobo
0	39,40[a] ± 0,00	35,10[b] ± 0,00	38,38[a] ± 0,59	12,82 ± 0,65	80,88 ± 0,64	17,04 ± 0,29
25	38,28[a] ± 0,04	34,37[b] ± 0,05				
50	39,59[a] ± 0,03	34,81[b] ± 0,03				
75	38,05[a] ± 0,05	32,80[b] ± 0,00				
90	39,20[a] ± 0,00	33,40[b] ± 0,00				

Los valores en las columnas están presentados como $\bar{X} \pm S$: valor medio ± desviación típica. Letras diferentes en los valores medios de las columnas indican diferencias significativas para $p < 0,05$.

cuanto al contenido de proteínas en 2,2 veces con relación al jugo "AdeS" en base a soya utilizado como bebida de referencia, mientras que el contenido de cenizas es el doble, los hidratos de carbono son superiores en 1,4 veces, en tanto que los contenidos de lípidos y fibra son inferiores en la bebida formulada en 3,3 y 8,7 veces, respectivamente.

Perfil aminoacídico

En la tabla IV se muestra la composición de los aminoácidos esenciales para las formulaciones A y B, que cumplen con el porcentaje previsto del total del día de un 4,08% y 4,2% propuesto a suplementar; además, se indican para la formulación A (con un ajuste de un 3% a suplementar, considerado como suficiente para la bebida), las cantidades de aminoácidos en forma teórica al inicio del almacenamiento y el perfil aminoacídico efectuado por HPLC a los 90 días, comparando en todos los casos con los requerimientos recomendados por la FAO para los niños de 2 a 5 años[6].

La cantidad de aminoácidos que entregó el perfil para la formulación A con un 3,0% de aminoácidos esenciales al día, fue inferior a los valores entregados por el perfil aminoacídico teórico al inicio del estudio, siendo favorable porque permitió concebir la formulación y mantener los contenidos de aminoácidos por encima de lo recomendado por FAO/OMS[6], durante los 90 días de almacenamiento, a excepción del triptófano que estuvo por debajo de lo recomendado. Por cuanto las formulaciones planteadas suplementan entre 6 a 7% de los 19 g de proteínas que requieren al día los infantes de 2 a 5 años[27,28], superando ampliamente el 3,1% que aporta el jugo "AdeS"[15].

Métodos físicos

La tabla V muestra los resultados obtenidos para la viscosidad de los extractos líquidos, así como para el jugo "AdeS" de referencia y para las formulaciones A y B durante el estudio de almacenamiento. De los 7 husillos de giro que posee el viscosímetro Brookfield mod DV-II+, se obtuvo el mayor torque para el N°1 a una velocidad de 100 rpm, debido a esto se hicieron todas las mediciones con este husillo. De los extractos líquidos, el de quinua proporcionó una mayor viscosidad a las formulaciones, esto se debe a que el 66% de los componentes de la quinua corresponden a almidón[29], los que expresan su mayor gelatinización en el intervalo de temperatura de 66 a 89°C[30].

Las viscosidades de las formulaciones A y B, comparadas individualmente entre sus diferentes tiempos de almacenamiento medidos en los tres meses, no presentaron mediante el ANOVA, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). No obstante, al comparar sus viscosidades con la del jugo "AdeS", se observó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) al aplicar el ANOVA y con la prueba de rangos múltiples de Duncan se identificaron las diferencias entre las formulaciones A y B y entre B y el jugo "AdeS", pero no así entre este último y la formulación A.

Análisis de color

La tabla VI muestra los valores obtenidos en el espacio de color referidos a *L*, C*, h*,* así como la relación $\frac{a^*}{b^*}$ obtenidos durante el período de almacenamiento.

Se puede apreciar que la luminosidad (*L**) para las formulaciones A y B, presentó valores aproximados de 39 y 42,6%, con desviaciones típicas menores a 1,02 y 2,09 respectivamente, los valores obtenidos, están cercanos a la mitad de la escala de *L** (0 a 100) y el ANOVA demostró que no existió diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para ninguna de las dos formulaciones en cada tiempo seleccionado del período de almacenamiento.

Los valores croma C* presentaron un valor medio aproximado para A de 24,69% y 23,28% para B, con una desviación típica de 1,53 y 1,04 respectivamente, el ANOVA para *C** presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) sólo para la formulación A con respecto al tiempo.

Tabla VI
Valores obtenidos de los diferentes parámetros evaluados para el espacio de color (n = 12)

Tiempo (días)	Formulaciones							
	A				B			
	L*	C*	h*	$\frac{a^*}{b^*}$	L*	C*	h*	$\frac{a^*}{b^*}$
0	38,67[a]	26,64[a]	22,47[a]	2,42[a]	40,86[a]	24,35[a]	13,74[a]	2,02[a]
25	39,00[a]	25,83[a]	24,43[a]	2,20[a]	42,05[a]	24,36[a]	15,16[a]	1,92[a]
50	38,45[a]	22,55[b]	30,36[b]	1,71[b]	41,93[a]	23,08[a]	22,48[b]	1,55[b]
75	39,86[a]	23,25[b]	32,82[b]	1,55[bc]	42,39[a]	22,24[a]	29,04[c]	1,34[bc]
90	40,92[a]	24,56[ab]	35,70[c]	1,39[c]	42,60[a]	22,34[a]	33,97[d]	1,22[c]

L*: Luminosidad; C*: Croma; h*: ángulo hue; a* y b*: coordenadas cromáticas. Letras diferentes en los valores medios de las columnas indican diferencias significativas para $p < 0,05$.

En cuanto al ángulo hue, h*, mostró un valor medio de 29,16º para A y 22,88º para B, presentando para ambas formulaciones diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a contar de los 50 días de almacenamiento. Además, los valores obtenidos se encuentran dentro del primer cuadrante (0 a 90º) de la esfera de color, y por su posicionamiento en el espacio de color del CIEL*a*b*, las formulaciones son de color rosado oscuro.

Los valores obtenidos para la relación $\frac{a^*}{b^*}$ resultaron mayores a 1 para ambas formulaciones lo que indica un índice de coloración roja de las muestras, según lo descrito por Larrauri y cols.[31], con una tendencia a la disminución que promueve diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a partir de los 50 días de almacenamiento.

En la figura 2 se presentan las variaciones de las coordenadas cromáticas *a** y *b** de las dos fórmulas desarrolladas de la bebida proteica sabor frambuesa A y B en el tiempo de almacenamiento de 90 días. La fórmula A mantuvo desde un principio valores de a* superiores a los de la fórmula B debido principalmente al aporte superior entregado por el concentrado de frambuesa; no obstante, en ambas formulaciones, a* va disminuyendo con el tiempo de almacenamiento, excepto en la formulación A que el valor de a* tiende a mantenerse constante después de los 60 días. Esto indica que ambas formulaciones sufrieron un deterioro de la coloración roja, moviéndose hacia zonas rojizas más claras. Otro comportamiento tiene la coordenada cromática b*, ya que en ambas formulaciones, los valores tienden a aumentar en el tiempo de almacenamiento, indicando una ganancia de la coloración amarilla. Al comparar las coordenadas cromáticas de las formulaciones A y B se puede señalar que al disminuir a* en valores positivos y aumentar b* también en valores positivos, la bebida presentó una degradación leve del color inicial durante los 90 días de almacenamiento.

En la figura 3 se muestra la diferencia de color (ΔE) de las formulaciones A y B, que cumplen con un modelo lineal y cuyo ajuste es de $R^2 = 0,9247$ y $R^2 = 0,9605$, respectivamente. La pendiente de la recta correspondiente a la formulación A (0,0772) es ligeramente superior a la pendiente de la recta de la for-

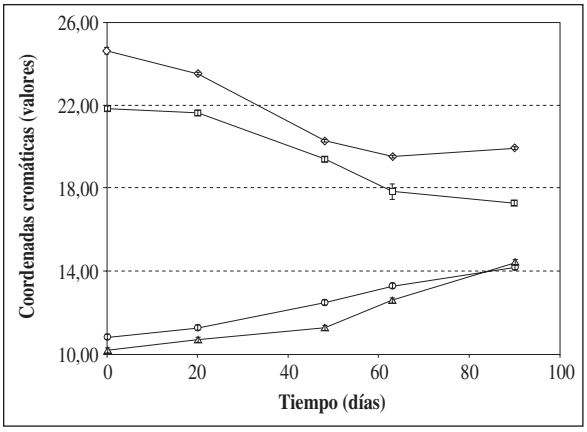


Fig. 2.—Comportamiento de las coordenadas cromáticas en los 90 días de almacenamiento. Fórmula A: a (—◊—); b* (—Δ—); Fórmula B: a* (—□—); b* (—○—).*

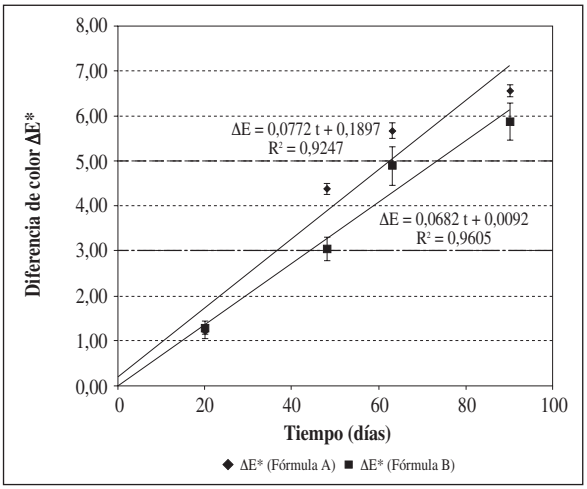


Fig. 3.—Diferencias de color (ΔE) para las Formulaciones A y B en el tiempo de almacenamiento de 90 días.*

mulación B (0,0682) lo que motiva que la fórmula A alcanzara el valor de ΔE = 3,0 a los 36 días y ΔE = 5,0 a los 62,3 días; sin embargo, la fórmula B llegó al valor de ΔE = 3,0 a los 44 días y ΔE = 5,0 a los 73,2 días. Esto denota que la fórmula A llega primero a estos dos límites en 8 y 11 días previos a la fórmula B, lo que es de suma importancia, toda vez que es conocido que valores de ΔE < 3,0 no pueden ser fácilmente detectados por la percepción del ojo humano[32]. Los valores de ΔE ≥ 5,0 son un índice de valor límite utilizado por otros investigadores para indicar el inicio de la inestabilidad[33].

Conclusiones

El contenido de proteínas en la bebida A obtenida al final del estudio de almacenamiento fue de 1,36%, siendo capaz de suplementar entre un 6 y 7% del total de las proteínas que requieren los preescolares de 2 a 5 años en su dieta diaria y el perfil aminoacídico de la formulación corroboró que la cantidad de aminoácidos esenciales aportada suplementa el 3% del requerimiento diario establecido por el patrón de la FAO, excepto el triptófano. Las evaluaciones microbiológicas y sensoriales realizadas en el período de 90 días, indicaron que las dos formulaciones mantienen una calidad adecuada para ser consumidas, siendo la formulación A la más favorecida por la evaluación sensorial, tanto por los jueces semientrenados como por los preescolares. La viscosidad promedio para la formulación A alcanzó 38,9 mPa*s, valor semejante al de la bebida *"AdeS"* de 38,4, mPa*s, utilizada como patrón de comparación, mientras que la formulación B resultó un poco inferior, 34,1 mPa*s. La relación $\frac{a^*}{b^*}$ que indica la tendencia del color, alcanzó valores > 1, lo que indica un índice de coloración roja, con tonalidad *"rosado oscuro"*, que se mantuvo estable para la percepción del ojo humano hasta los 60 días y de aquí en adelante la diferencia de color ΔE > 5,0, indicando el inicio de la inestabilidad colorimétrica.

Agradecimientos

Los autores agradecen la cooperación financiera brindada por la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE), ciudad de Calama, Chile, a través del Convenio de Cooperación Técnica con el Departamento de Alimentos de la Universidad de Antofagasta, Chile.

Referencias

1. Almeida-Domínguez NG, Valencia ME, Higueras-Ciapara I. Formulation of corn-based snacks with high nutritive value: biological and sensory evaluation. *J Food Sci* 1990; 55 (1): 228-31.
2. Cerezal P, Carrasco A, Pinto K, Romero N, Arcos R. (2007). "Suplemento alimenticio de alto contenido proteico para niños de 2 a 5 años. Desarrollo de la formulación y aceptabilidad". *Interciencia* 2008; 32 (12): 857-864.
3. Cerezal P, Urtuvia V, Ramírez V, Arcos R. Desarrollo de producto sobre la base de harinas de cereales y leguminosa para niños celíacos entre 6 y 24 meses; II: Propiedades de las mezclas. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1):161-169.
4. Escobar B, Estévez A, Fuentes C, Venegas D. Uso de harina de cotiledón de algarrobo (*Prosopis chilensis (Mol) Stuntz)* como fuente de proteína y fibra dietética en la elaboración de galletas y hojuelas fritas. *ALAN* 2009; 59 (2): 191-198.
5. Alzate LM, Arteaga DM, Jaramillo Y. Propiedades farmacológicas del Algarrobo *(Hymenaea courbaril Linneaus)* de interés para la industria de alimentos. *Rev Lasallista Investig* 2008; 5 (2): 100-111.
6. FAO/OMS. Necesidades de energía y proteína. Informe de la Reunión Consultiva Conjunta de Expertos de la FAO/OMS/ UNU. Ginebra, 1985.
7. Cruz G. Production and characterization of *Prosopis* seed galactomannan. Thesis for the Degree of Doctor of Technical Sciences, Swiss Federal Inst. of Technology, Zurich, 1999, 113 pp.
8. Catarino F. El algarrobo: Una planta ejemplar. En: Naturota. Council of Europe 1993; 73: 14-15.
9. Oliva M, Alfaro C, Palape I. Evaluación del potencial tecnológico de galactomananos del endospermo de semillas de *Prosopis* sp. para el uso en la industria de alimentos. *Agriscientia* 2010; 27 (2): 107-113.
10. Tapia M. Cultivos andinos subexplotados y su aporte a la alimentación. 2da Edición. Editorial FAO, Oficina Regional para América Latina y el Caribe. Santiago, 1997.
11. Nieto C, Vimos C, Monteros C, Caicedo C, Rivera C, Noriega A, Suquilanda M. Manual de producción de quinua del Ecuador. Editores Escuela Radiofónicas populares del Ecuador (ERPE), Gesellchaft für technische zusammenarbeit (GTZ), Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), Instituto Nacional autónomo de Investigaciones Agropecuarias (INIAP), Quito, 2001.
12. FAO/OMS. Reunión técnica y taller de formulación de proyecto regional sobre nutrición humana en base a cultivos andinos. Programa de cultivos andinos, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Provincia de Arequipa. Universidad Nacional del Altiplano, Provincia de Puno, Arequipa, Perú, 1998.
13. Golz T. Lupino. Editor D. Aakre. Instituto para el Desarrollo del Negocio y la Industria NDSU, Servicio de extensión de NDSU, Universidad del Estado de Dakota del Norte, EE.UU., 2004.
14. Andujar G, Guerra M, Santos R. La utilización de Extensores Cárnicos: Experiencias de la Industria Cárnica Cubana. Instituto de Investigaciones para la Industria Alimenticia. La Habana, 2000.
15. Unilever. AdeS®Frutal. AdeS Regular sabor Naranja. Info Nutricional 2009. (www.ades.cl) (Consultado 10/06/2011).
16. ISP. "Manual: métodos de análisis fisicoquímicos de alimentos, aguas y suelos". Instituto de Salud Pública, Subdepartamento Laboratorios del Ambiente. Editorial Ministerio de Salud. Santiago, 1998.
17. Schmidt-Hebbel H. Avances en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Merck Química Chilena. Santiago, Chile, 1981, 265 pp.
18. Rondón E, Pacheco E, Ortega F. Estimación de la vida útil de un análogo comercial de mayonesa utilizando el factor de aceleración Q_{10}. *Revista Facultad de Agronomía (LUZ)* 2004; 21 (1): 68-83.
19. Anon. Guía para Entender la Comunicación del Color; X-Rite Incorporated. 2002, 24 pp.
20. Brookfield. Brookfield DVII+ programmable viscometer operating instructions manual Nº m/97-164-d1000. Brookfield Engineering Laboratories, Inc. EEUU., 2002, 75 pp.
21. RSA. Reglamento Sanitario de los Alimentos. Editorial. Ministerio de Salud. Identificación como Norma DTO-977, Última

Modificación: DTO-287, Salud 18-02-2002. Santiago, Chile, 2002.
22. Torricella R, Zamora E, Pulido H. Evaluación sensorial aplicada a la investigación, desarrollo y control de la calidad en la industria alimentaria. Instituto de Investigaciones para la Industria Alimentaria. La Habana, 1989.
23. Alaiz M, Navarro J, Giron J, Vioque E. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with diethyl ethoxymethylenemalonate. *J. Chromatography A* 1992; 591 (1-2): 181-186.
24. Lupino AJ. Una alternativa para la alimentación humana y animal. Editorial Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, CORPOICA. Bogotá, Colombia, 1997.
25. Yañez E, Ivanovic D, Ballaster D. Chemical and nutritional evaluation of sweet lupines. *Ann Nutr Metab* 1983; 27 (6): 513-520.
26. FAO/OMS. "Composición química y valor nutricional del grano de quinua y derivados" Instituto de Desarrollo Agroindustrial. Editor AGSI/FAO. Roma, 2004.
27. Olivares S. Necesidades nutricionales y calidad de la dieta: Manual de auto instrucción. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos INTA). Santiago, 1993.
28. OPS. "Nutrición y alimentación del niño en los primeros años de vida". Editores O'Donnell y cols. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C., 1997.
29. Tapia M, Gandarillas H, Alandia S, Cardozo A, Mujica A, Ortiz R, Otazu V, Rea J, Salas B, Sanabria E. Quinua y Kañiwa, Cultivos Andinos. Bogotá, CIID, Oficina Regional para la América Latina. Instituto interamericano de Ciencias Agrícolas, Turrialba, 1990.
30. Swinkels JJM. Source of starch its Chemistry and Physics. In: Van Beynum GMA, Roles JA. Starch Conversion Technology. Marcel Dekker Inc. New York, 1985.
31. Larrauri J, Saura C. Evaluation of CIE-lab colour parameters during the clarification of a sugar syrup from Mesquite pods *(Prosopis Pallida L.). Int J Food Sci Tech* 2000; 4 (35): 385-389.
32. Hong SI, Han JH, Krochta JM. Optical and surface properties of whey protein isolate coatings on plastic films as influenced by substrate, protein concentration, and plasticizer type. *J Appl Polym Sci* 2004; 92, 335-343.
33. Obón JM, Castellar MR, Alacid M, Fernández-López JA. Production of a red–purple food colorant from *Opuntia stricta* fruits by spray drying and its application in food model systems. *J Food Eng* 2009; 90: 471-479.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):244-251
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

¿Son válidas las curvas y tablas de crecimiento españolas actuales?

T. Durá Travé; Grupo Colaborador de Navarra

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra. Navarra. Pamplona. España.

Resumen

Objetivo: **Modificar los resultados del Estudio longitudinal del crecimiento en Navarra (NA 09) mediante la exclusión en la muestra poblacional de los casos de obesidad; así como realizar un análisis comparativo con las curvas de crecimiento españolas e internacionales más cualificadas.**

Material y métodos: **De los 930 participantes del NA-09 se han excluido todos los casos de obesidad según los estándares de Cole et al., siendo la muestra definitiva de 782 participantes (371 varones y 411 mujeres). Los resultados obtenidos se comparan con los estudios españoles de Serra-Majem et al (estudio enKid), Carrascosa et al (ESP 08) y NA 09, que no excluyen los casos de obesidad; así como, con las tablas del Center for Disease Control and Prevention (CDC, 2000) y de la OMS (WHO, 2007) que aplican criterios de depuración de valores antropométricos poco saludables (obesidad y malnutrición).**

Resultados: **Se exponen los valores medios modificados de la talla, peso e IMC con su distribución percentilada, en ambos sexos. Al compararlos con los estudios españoles se observa que los valores evolutivos de los percentiles 3 y 50 correspondientes a la talla, peso e IMC son prácticamente similares; sin embargo, los valores evolutivos del percentil 97 correspondientes al peso e IMC se van distanciando progresivamente. Al compararlos con los estándares internaciones los valores evolutivos de los percentiles 3, 50 y 97 correspondientes al IMC se intercalaban entre ambas referencias.**

Conclusiones: **Para que las curvas y tablas de crecimiento puedan servir como patrones de referencia convendría también excluir en su elaboración a todos los pacientes con obesidad; ya que, de otra manera, podrían llegar a considerarse como estudios meramente descriptivos de una población con una reconocida tendencia al exceso de peso corporal y, por tanto, su aplicabilidad clínica quedaría en entredicho.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:244-251)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5474

Palabras clave: *Curva de crecimiento. Gráficas de referencia. Índice de masa corporal. Peso. Talla.*

ARE THEY VALID SPANISH GROWTH REFERENCE CHARTS?

Abstract

Objective: **To modify the results of the longitudinal study on growth in Navarra (NA 09) by censoring the obesity cases from the population sample as well as to perform a comparative analysis with the most qualified Spanish and international growth curves.**

Materials and methods: **all the cases with obesity according to Cole et al. standards have been censored out of the 930 participants in NA-09, the final sample being 782 participants (371 males and 411 females). The results obtained were compared with the Spanish studies by Serra-Majem et al. (enKid study), Carrascosa et al. (ESP 08), and NA 09, which do not censor the obesity cases, and with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2000) table, and the WHO tables (WHO, 2007) that apply depuration criteria of the poorly healthy anthropometric data (obesity and malnutrition).**

Results: **We present the mean values adjusted by height, weight, and BMI with their percentile distribution for both genders. When comparing with the Spanish studies, we observe that the evolutionary values of the 3^{d} and 50th percentiles for height, weight, and BMI are virtually the same; however, the evolutionary values for the 97th percentile for weight and BMI tend to differ more and more. When comparing them to the international standards, the evolutionary values for the 3^{d}, 50th, and 97th percentiles for BMI lay between both references.**

Conclusions: **for the growth curves and tables to be useful as reference patterns, all obese people should be excluded from their elaboration; otherwise, they should be considered as only descriptive studies of a population with a recognized tendency to excessive body weight and thus their clinical applicability would be put in question.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:244-251)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5390

Key words: *Growth curves. Reference graphs. Body mass index. Weight. Height.*

Correspondencia: Teodoro Durá Travé.
Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra.
C/ Irunlarrea, 1.
31008 Pamplona. Navarra (España).
E-mail: tduratra@cf.navarra.es

Recibido: 5-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Introducción

El crecimiento está considerado como uno de los indicadores básicos del estado de salud de una población, y su evaluación forma parte esencial de los exámenes periódicos de los programas de salud; siendo el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) los parámetros antropométricos generalmente utilizados para su valoración en la práctica clínica diaria y que, una vez obtenidos, se deberán comparar con estándares de referencia específicos para cada edad y sexo, siendo preferente la utilización de curvas y tablas de crecimiento locales y/o nacionales[1-5].

La elección de los patrones de referencia constituye un factor determinante en la valoración del crecimiento infantil. En nuestro país, se utilizaron gráficas anglosajonas[6] o francesas[7] hasta la publicación de las curvas y tablas de crecimiento de Hernández et al.[8] que han tenido una amplia difusión y contrastada utilidad clínica. La necesidad de actualizar las tablas de referencia para su adaptación a la aceleración secular del crecimiento explicaría la sucesión de estudios antropométricos llevados a cabo en diferentes poblaciones o comunidades nacionales y extranjeras[9-14]. En este momento, las referencias nacionales más cualificadas serían las curvas de referencia para la tipificación ponderal del *Estudio enKid*[15] y el *Estudio transversal español de crecimiento 2008*[16]. Los datos obtenidos en el *Estudio longitudinal del crecimiento en Navarra (1993-2007)*[17] son superponibles a los valores antropométricos de estas referencias nacionales. No obstante, cabe decir que en la actualización de las tablas y curvas de crecimiento españolas se advierte un incremento progresivo y desproporcionado para los valores correspondientes a los percentiles superiores del peso y, en consecuencia, del índice de masa corporal, respecto a las referencias internacionales más cualificadas[18,19].

En este trabajo se modifican los resultados antropométricos obtenidos en el *Estudio longitudinal del crecimiento en Navarra*[17] al excluirse de la muestra poblacional todos aquellos casos de obesidad, con objeto de elaborar unas tablas de crecimiento que pudieran tener utilidad clínica práctica. Asimismo, se realiza un estudio comparativo con las referencias nacionales e internacionales más cualificadas.

Material y métodos

Se trata de un estudio epidemiológico observacional de carácter longitudinal realizado sobre una muestra poblacional (participantes de raza caucásica e hijos de padres caucásicos de origen español), y cuya metodología ha sido explicada detalladamente en trabajos previamente publicados[17,20].

En esta ocasión se han excluido todos aquellos participantes que tenían obesidad según los estándares internacionales de Cole et al.[21], que establecen unos puntos de corte del IMC para definir la obesidad entre los 2 y 18 años a partir de la extrapolación de los valores adultos propuestos por la OMS (30 kg/m^2). Por tanto, tan solo fueron considerados los datos antropométricos correspondientes al intervalo de edad entre 2 y 14 años. La muestra inicial de 930 participantes, con la exclusión de los pacientes obesos, se convirtió en una muestra definitiva de 782 participantes (371 varones y 411 mujeres).

Los resultados obtenidos se compararon con los de los estudios nacionales de Serra-Majem et al. (estudio enKid)[15] y de Carrascosa et al.[16] (estudio transversal español de crecimiento 2008); así como, con los del estudio longitudinal del crecimiento en Navarra (1993-2007)[17] y, por último, con las tablas elaboradas por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000)[18] y las de la OMS (*WHO Multicentre Growth Reference Study*, *2007*)[19].

Los resultados se expresan como medias con sus desviaciones estándar (DE). Se han calculado los valores de los percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 de la talla y del peso; así como los valores de los percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 85 y 97 del IMC. El análisis estadístico descriptivo fue realizado mediante el programa informático *Statistical Packages for the Social Sciences* (SPSS) versión 17.0 para Windows (Chicago, Illinois, USA).

Resultados

En las tablas I y II se exponen los valores medios de las tallas, pesos e IMC con su distribución percentilada de los varones y mujeres, respectivamente. Existía un aumento progresivo de los valores con la edad, así como un dimorfismo sexual. Los valores medios de las tallas en los varones eran superiores en cada una de las edades consideradas: la diferencia era de 1,56 cm a los 2 años; de 1,14 cm a los 6 años; de 0,31 a los 10 años y de 4,66 cm a los 14 años. Los valores medios de los pesos en los varones eran superiores en cada una de las edades consideradas: la diferencia era de 640 g a los 2 años; de 810 g a los 6 años; de 390 g a los 10 años y 4,300 g a los 14 años. Del mismo modo, los valores medios del IMC de los varones eran superiores en cada una de las edades consideradas: la diferencia era de 0,24 a los 2 años; 0,2 a los 6 años; 0,14 a los 10 años y 0,36 a los 14 años de edad.

En las figuras 1, 2 y 3 se representan los valores de los percentiles 3, 50 y 97 de talla, peso e IMC, respectivamente, en ambos sexos, desde los 2 hasta los 14 años de edad del *estudio enKid* (enKid), *estudio transversal español 2008* (ESP-08), *estudio longitudinal de Navarra* (NA-09) y de la modificación de éste último (NA-mod).

En ambos sexos, se observa que los valores evolutivos de la talla, peso e IMC correspondientes a los percentiles 3 y 50 son prácticamente similares en cada uno de los estudios de crecimiento comparados. Sin embargo, no ocurre lo mismo con el percentil 97 cuyos valores evolutivos correspondientes a los estudios

Tabla I
Medidas antropométricas en los varones (sin obesos)

Edad (años)	N	Media	DS	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
Talla (cm)										
2	411	88,83	2,99	83,36	85,50	86,50	88,50	91,00	92,50	94,82
3	364	97,13	3,18	91,00	93,00	95,00	97,00	99,00	101,10	103,05
4	360	104,59	4,10	97,00	100,00	102,00	104,50	107,10	109,52	113,2
6	365	117,67	4,84	108,49	111,00	114,75	117,50	121,00	123,30	127,00
8	325	129,91	5,53	120,15	123,00	126,00	129,80	133,50	135,00	142,54
10	346	140,69	5,94	130,00	133,41	136,50	140,85	144,15	148,00	151,61
12	260	152,02	8,02	139,00	143,05	147,00	151,00	157,00	161,00	174,50
14	288	165,63	8,14	149,83	155,48	160,00	165,50	171,30	176,00	181,40
Peso (kg)										
2	411	13,02	1,26	10,73	11,40	12,10	12,95	13,80	14,78	15,54
3	364	15,34	1,49	12,69	13,40	14,40	15,20	16,50	17,45	18,00
4	360	17,75	2,06	14,40	15,20	16,40	17,60	19,00	20,50	21,98
6	365	22,60	3,13	17,29	18,96	20,40	22,40	24,50	27,00	29,40
8	325	28,93	4,41	22,00	23,26	25,60	28,50	31,75	36,00	38,22
10	346	36,50	6,10	26,50	28,74	31,67	36,20	40,80	45,36	48,23
12	260	45,12	8,20	31,80	34,50	39,00	44,90	50,35	55,60	62,21
14	288	57,40	9,95	40,67	44,54	49,77	57,50	63,92	70,52	76,50
IMC (kg/m²)										
2	411	16,48	1,14	14,39	15,13	15,67	16,44	17,24	17,67	18,68
3	364	16,24	1,16	14,20	14,83	15,51	16,16	17,04	17,39	18,64
4	360	16,16	1,17	14,19	14,61	15,26	16,13	17,00	17,36	18,69
6	365	16,19	1,44	13,84	14,44	15,08	16,05	17,19	17,70	18,94
8	325	17,09	1,86	14,09	14,76	15,59	16,95	18,51	19,07	20,77
10	346	18,36	2,37	14,74	15,51	16,45	18,01	20,13	21,23	23,03
12	260	19,44	2,67	14,96	16,14	17,23	19,20	21,46	22,54	24,83
14	288	20,74	2,79	16,13	17,17	18,69	20,43	22,71	23,73	26,31

enKid, ESP-08 y NA-09, en lo que se refiere al peso e IMC, se distanciaban progresivamente respecto al estudio NA-mod, siendo particularmente más evidente en los varones. Por ejemplo, en los varones a los 14 años de edad los valores del percentil 97 de peso (fig. 1) de los estudios enKid, ESP-08 y NA-09 superaban a los del NA-mod en un 13% (9,96 Kg), 12,4% (9,5 kg) y 12,8% (9,8 kg), respectivamente. Mientras que los valores del percentil 97 del IMC (fig. 3) de los estudios enKid, ESP-08 y NA-09 superaban a los del NA-mod en un 10.4% (2,74), 15,2% (3,99) y 17,9% (4,71), respectivamente. En cambio, en las mujeres a los 14 años de edad los valores del percentil 97 de peso (fig. 2) de los estudios enKid, ESP-08 y NA-09 superaban a los del NA-mod en un 10,5% (3,3 kg), 11,3% (9,2 kg) y 10,3% (7,2 kg), respectivamente. Mientras que los valores del percentil 97 del IMC (fig. 3) de los estudios enKid, ESP-08 y NA-09 superaban a los del NA-mod en un 2,6% (0,07), 11,1% (2,91) y 9,6% (2,55), respectivamente.

En la figura 4 se representan los valores de los percentiles 3, 50 y 97 correspondientes al IMC, en ambos sexos, de los datos antropométricos obtenidos tras la modificación del *Estudio longitudinal del crecimiento en Navarra* (NA-09) y de las tablas elaboradas por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000)[18] y los Patrones de Crecimiento Infantil propuestos por la OMS *(WHO Reference 2007)*[19]. Se observa, en ambos sexos, como los valores evolutivos del IMC correspondientes a los per-

Tabla II
Medidas antropométricas en las mujeres (sin obesas)

Edad (años)	N	Media	DS	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
				Talla (cm)						
2	371	87,27	3,07	82,00	84,00	85,00	87,00	89,00	91,50	94,00
3	330	95,52	3,36	90,00	91,50	93,20	95,50	97,50	100,00	103,00
4	339	103,22	3,99	96,20	98,50	100,50	103,00	105,50	109,00	111,90
6	359	116,53	4,51	108,66	110,50	113,50	116,00	119,50	122,00	126,10
8	309	128,78	5,17	119,65	122,10	125,50	128,50	132,00	136,00	139,50
10	354	140,38	6,360	128,50	132,70	136,00	140,20	144,55	148,75	152,13
12	250	153,34	7,11	139,85	145,00	148,00	153,00	159,00	163,00	167,23
14	286	160,97	5,96	149,30	153,50	157,00	161,00	165,00	168,86	172,50
				Peso (kg)						
2	371	12,38	1,41	10,05	10,56	11,30	12,30	13,40	14,20	15,27
3	330	14,71	1,64	11,81	12,60	13,50	14,70	15,80	17,00	18,00
4	339	16,97	2,10	13,52	14,40	15,60	16,80	18,30	19,70	21,00
6	359	21,79	2,88	16,94	18,30	19,80	21,60	23,50	25,20	28,32
8	309	28,39	4,48	21,00	23,30	25,00	28,00	31,65	35,00	38,14
10	354	36,11	6,34	25,46	28,05	31,50	35,25	40,50	45,35	49,00
12	250	45,65	8,53	30,05	34,50	39,60	45,60	51,50	56,79	63,20
14	286	53,10	7,85	38,61	43,80	47,00	53,00	58,00	63,26	69,70
				IMC (kg/m^2)						
2	374	16,24	1,41	13,70	14,52	15,19	16,14	17,34	17,77	19,00
3	338	16,09	1,29	13,60	14,50	15,19	16,02	16,90	17,52	18,49
4	358	15,86	1,36	13,56	14,17	14,80	15,84	16,83	17,25	18,54
6	382	15,99	1,45	13,41	14,12	14,93	16,00	17,04	17,36	18,95
8	332	17,06	1,92	13,97	14,63	15,69	18,83	18,42	19,35	20,86
10	369	18,22	2,38	14,19	15,22	16,39	17,85	19,92	20,79	23,05
12	257	19,19	2,66	14,65	15,84	17,43	19,00	20,60	21,87	25,05
14	297	20,38	2,53	15,91	17,36	18,45	20,30	21,96	22,90	26,29

centiles referidos (3, 50 y 97) se intercalaban entre los valores de ambos estándares internacionales.

Discusión

La aceleración secular del crecimiento guarda relación directa con unas circunstancias socioeconómicas y sanitarias que permitan, a través de una favorable nutrición y/o ausencia de enfermedades, la expresión fenotípica del máximo potencial genético de crecimiento en la población pediátrica. En nuestro país, las curvas y tablas de crecimiento de Hernández et al.[8] publicadas en el año 1985, cuyos datos antropométricos fueron recogidos entre 1977 y 1984 en el área de Bilbao, sustituyeron a las procedentes de otros países, gozando de una amplia difusión y contrastada utilidad clínica. Sin embargo, existía la necesidad de actualizar los patrones de referencia antropométricos para su adaptación a la presumible aceleración secular del crecimiento. En el año 2003 se publicaba el estudio transversal de Serra-Majem et al. (estudio enKid)[15], cuyas valoraciones antropométricas fueron registradas entre los años 1988 y 2000 entre las diferentes comunidades autónomas, y que permitieron configurar unas curvas y valores de referencia para la tipificación ponderal de la población infantil y juvenil españolas. En el año 2008 se publicaba el estudio transversal español de creci-

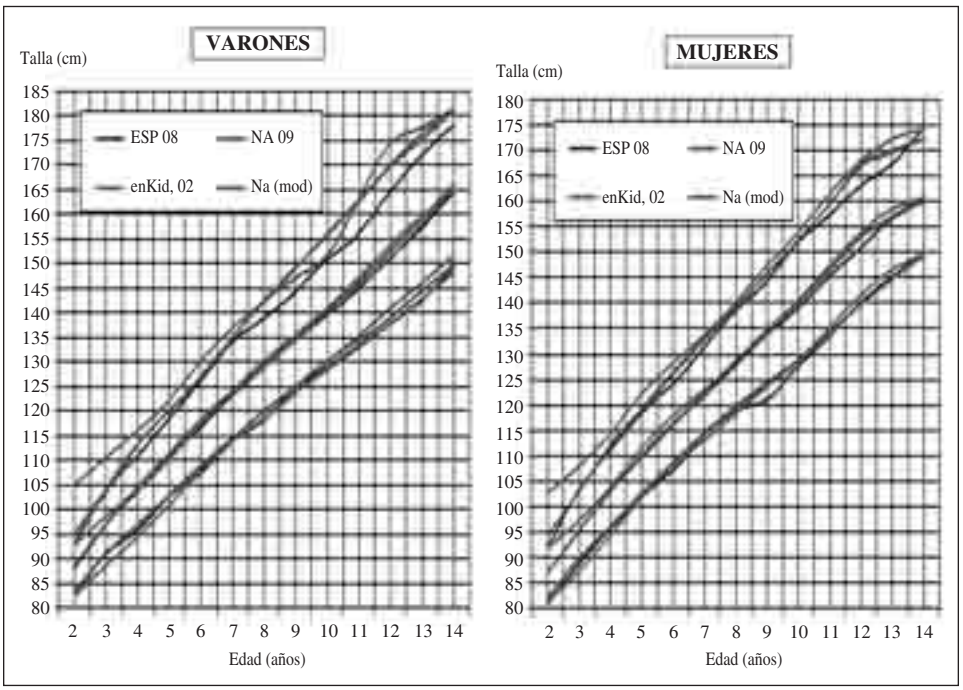


Fig. 1.—Valores de los percentiles 3, 50 y 97 de talla, en ambos sexos, desde los 2 a los 14 años de edad de los estudios de crecimiento españoles analizados.

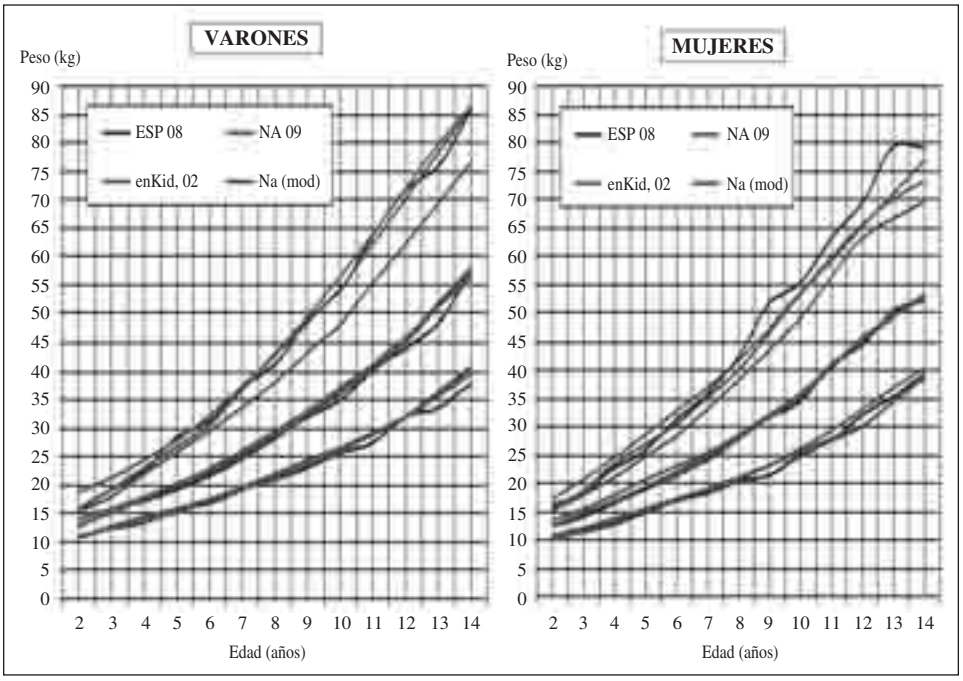


Fig. 2.—Valores de los percentiles 3, 50 y 97 de peso, en ambos sexos, desde los 2 a los 14 años de edad de los estudios de crecimiento españoles analizados.

miento de Carrascosa et al.[16], cuyas valoraciones antropométricas fueron registradas entre los años 2000 y 2004, y que aglutinaba datos de estudios procedentes de poblaciones de Andalucía[22], Barcelona[14], Bilbao[23] y Zaragoza[24], con objeto de obtener valores de talla, peso e índice de masa corporal que pudieran servir como estándares de referencia del crecimiento infantil. Y en el año 2009 se publicaba el estudio longitudinal del crecimiento en Navarra[17], cuyas mediciones abarcaban el intervalo de tiempo entre 1993 y 2007, con objeto de elaborar unas tablas de crecimiento que pudieran servir como patrones de referencia en la práctica clínica. Los valores antropométricos obtenidos en estos tres estudios de crecimiento eran prácticamente superponibles. Sin embargo, adolecían de una peculiaridad metodológica común: los autores mencionaban la exclusión sistemática de todos los casos con malnutrición y enfermedades crónicas que pudieran condicionar el estado nutricional, pero no hacían referencia alguna a la posibilidad de que también fueran excluidos los pacientes

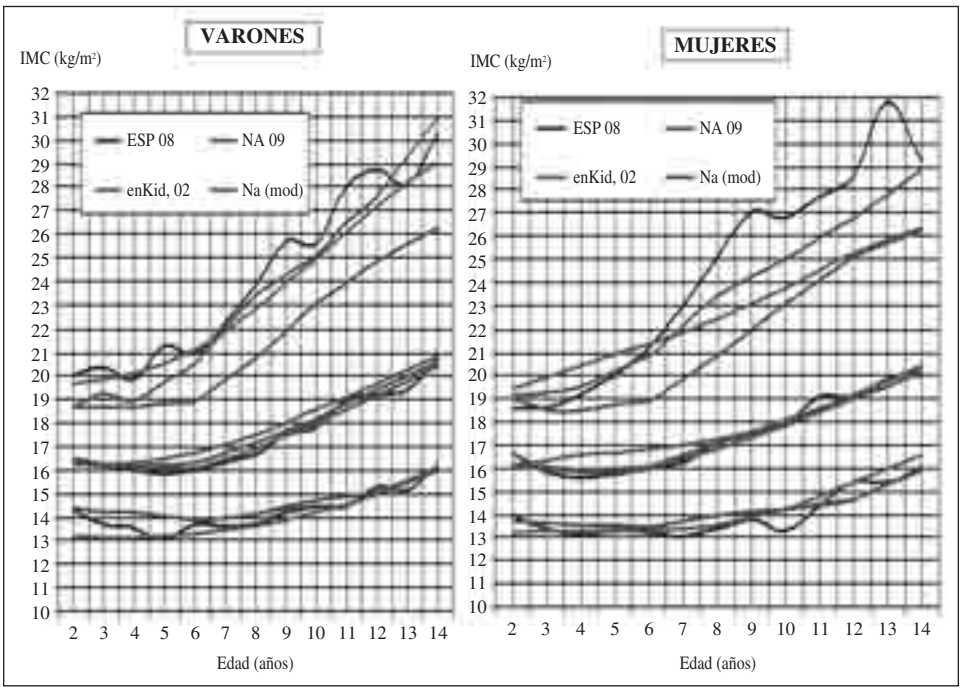


Fig. 3.—Valores de los percentiles 3, 50 y 97 del IMC, en ambos sexos, desde los 2 a los 14 años de edad de los estudios de crecimiento españoles analizados.

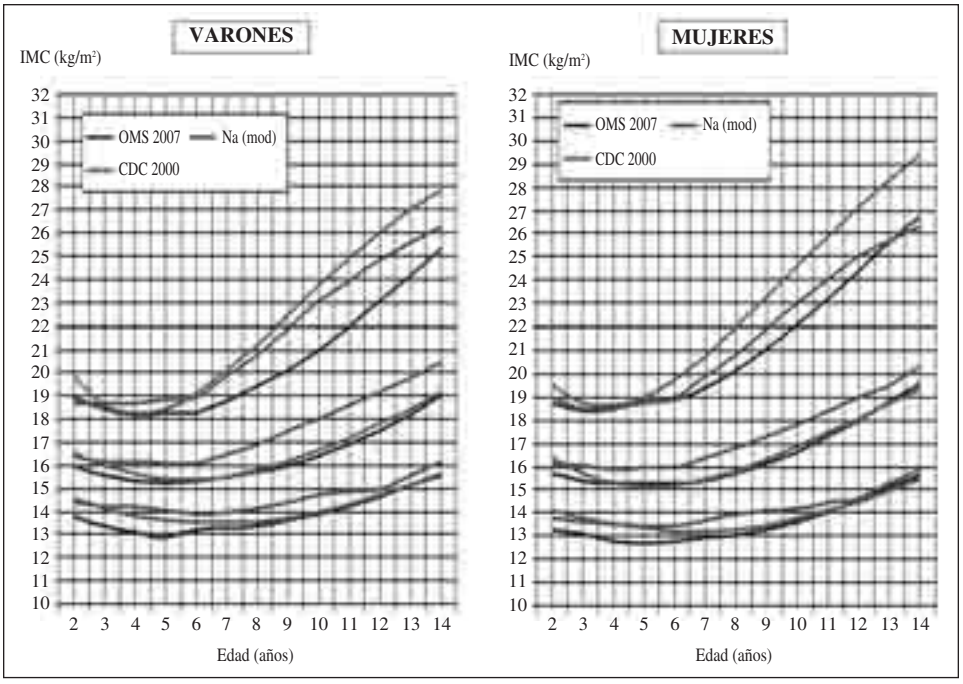


Fig. 4.—Valores de los percentiles 3, 50 y 97 del IMC, en ambos sexos, desde los 2 a los 14 años de edad del estudio de crecimiento de Navarra modificado (NA-mod) y las referencias internacionales analizadas.

con exceso de peso corporal. Todos ellos manifestaban claramente una aceleración secular del crecimiento en ambos sexos en relación con las curvas y tablas de crecimiento utilizadas habitualmente en nuestro país (M. Hernández et al.); pero, por otra parte, mostraban una desproporción entre la aceleración secular de la talla y del peso, con un incremento desproporcionado del peso respecto a la ganancia de talla en los valores de los percentiles superiores y, en consecuencia, del índice de masa corporal, respecto a las referencias internacionales; posiblemente debido a la inclusión de individuos con exceso de peso corporal en su elaboración, lo que explícitamente se ha evitado al elaborarse los estándares internacionales.

Las referencias internacionales más cualificadas corresponden a las elaboradas por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000)[18] tras la revisión de las tablas de crecimiento del National Center for Health Statistics norteamericanas, y al Patrón de Crecimiento Infantil elaborado por la OMS (*WHO*

Multicentre Growth Reference Study)[19]. En ambos casos, salvando diferencias atribuibles a razones étnicas[25,26], se han aplicado criterios de depuración con objeto de eludir la influencia de valores antropométricos poco saludables (obesidad y/o malnutrición). Aunque los estándares de la OMS están siendo considerados como el *gold standard* del crecimiento infantil en condiciones ambientales óptimas; todavía existen evidentes diferencias de crecimiento entre las distintas etnias y/o razas para recomendar su utilización generalizada, siendo recomendable la utilización de referencias locales y/o nacionales[9,11,16,18,19,27,28].

Este estudio tiene una serie de limitaciones derivadas de la falta de criterios metodológicos uniformes que permitan un diagnóstico preciso de la obesidad. Actualmente se admite la validez clínica del índice de masa corporal como parámetro antropométrico para definir la obesidad[11-14], habiéndose considerado como solución válida la aplicación de los puntos de corte propuestos por Cole et al.[21], avaladas por la *International Obesity Task Force (IOFT),* que recopilan datos antropométricos de múltiples grupos étnicos, para definir el sobrepeso y obesidad. Estas referencias, aunque no exentas de críticas[29,30], han ido adquiriendo una relevancia clínica y respaldo de la comunidad científica que justificaría, en gran medida, su empleo como estándares de referencia en este trabajo.

Las medidas antropométricas obtenidas cuando se excluyen los casos con obesidad, tal y como se llevó a cabo en este trabajo, tienen una serie de características diferenciales a considerar respecto a las curvas y tablas de crecimiento nacionales más actuales. Por una parte, los valores de los percentiles bajos (p3) y medios (p50) son prácticamente similares, no en vano se excluyeron en todos ellos los casos de malnutrición; sin embargo, en los valores de los percentiles superiores, especialmente en los valores del percentil 97, al no excluirse los casos de obesidad, es donde se aprecian sensibles discordancias. De hecho, los valores antropométricos obtenidos de esta manera se aproximan, salvando las inevitables diferencias étnicas (no en vano todos los participantes eran de raza caucásica e hijos de padres caucásicos de origen español), a las referencias internacionales citadas. Por tanto, los estudios de crecimiento españoles referidos, cuya pretensión sería la de servir como patrones de referencia del crecimiento infantil, podrían considerarse como meramente descriptivos de los valores antropométricos de una población con una reconocida tendencia al exceso de peso corporal; es decir, estas tablas "normalizarían" la obesidad y, por tanto, tenderían a subestimarla y, en consecuencia, su aplicabilidad clínica en este aspecto podría quedar en entredicho.

Grupo Colaborador de Navarra

P. Aguirre Abad (C. S. Estella), A. Barbadillo San Miguel (C. S. Chantrea), A. Díaz Alfaro (C. S. Villava), B. Erice Echegaray (C. S. Gorraiz), U. Flores Erro (C. S. Noain) F. Gallinas Victoriano (C. S. Cintruénigo), C. Gurbindo Arana (C. S. Alsasua), B. Goñi Moreno (C. S. Rochapea), G. Grau Bolado (C. S. Azpilagaña), T. Hernández Lagunas (C. S. Chantrea), B. Larumbe Martín (C. S. Tafalla), JA. Heras Galindo (C. S. Corella), V. Leandro Liberato (C. S. Tudela-Oeste), Cl. Oteiza Orradre (C. S. Etxarri-Aranatz), J. Palau Bondía (C. S. Estella), R. Pelach Paniker (C. S. Barañain), A. Roig Orts (C. S. Viana), F. Satrustegui Gamboa (C. S. Mendillorri), L. Sota de la Gandara (C. S. Iturrama), M. Sota Virto (C. S. Rochapea), C. Yoldi García (C. S. Ansoain).

Referencias

1. Needlman RD. Crecimiento y desarrollo. En: Nelson Tratado de Pediatría. 23-66. Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB, eds. Elsevier Science, Madrid, 2004, pp. 23-66.
2. Sarría A, Bueno M, Rodríguez G. Exploración del estado nutricional. En: Nutrición en Pediatría. Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. Ed. Ergon, Madrid, 2003, pp.11-26.
3. Atención a la población infantil y adolescente en Atención Primaria. Guía de actuación. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra, Pamplona, 2000.
4. Martínez C, Martínez L. Valoración del estado nutricional. En: Manual Práctico de Nutrición Pediátrica. Suárez L, Matinez V, Aranceta J, Dalmau J, Gil A, Lama R, Martin MA, Pavón P (Comité de Nutrición de la AEP), eds. Ediciones Ergon, S.A., Madrid, 2007, pp. 31-40.
5. Hernández M. Valoración del estado nutricional. En: Alimentación infantil. M. Hernández, ed. Ed. Diaz de Santos, Madrid, 2001, pp. 25-38.
6. Tanner J, Whitehouse R. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-79.
7. Sempé M, Pèdron G, Roy-Pernot MP. Auxologie. Mèthode et sèquences. Paris, Théraplix, 1979.
8. Hernández. Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y Tablas de Crecimiento. Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Ediciones Garsi, Madrid, 1988.
9. Fredriks AM, Van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Benker RJ, Brugman E et al. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000; 47: 316-23.
10. Moreno LA, Sarría A, Fleta J, Rodríguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes Relat Metad Disord* 2002; 24: 925-31.
11. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, Cameron N, Cole TJ, Healy MJ, Hulse JA, Preece MA, Reilly JJ, Williams AF. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 86: 11-4.
12. Albertsson-Wikland K, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. *Acta Paediatr* 2002; 91: 739-54.
13. Deheeger M, Rolland-Cachera MF. Étude longitudinales de la croissance d'enfants parisiens suivis de l'âge de 10 mois à 18 ans. *Arch Pediatr* 2004; 11: 1130-44.
14. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 445-51.
15. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A y Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Madrid, IM&C, 2002, pp. 9-69.
16. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Ruiz C, Yeste D y

Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-69.
17. Durá T, Garralda I, Hualde J, y Grupo Colaborador de Navarra. Estudio longitudinal del crecimiento en Navarra (1993 a 2007). *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 526-33.
18. The 2000 CDC Growth Charts. Clinical Growth Charts. Disponible en URL: http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm
19. The WHO Child Growth Standards Growth reference data for 5-19 years. Disponible en URL: http://www.who.int/growthref/en/
20. Durá T, Hualde J, Garralda I y Grupo Colaborador de Navarra. Exceso de peso corporal infantil en Navarra y su repercusión en la adolescencia. *Med Clin (Barc)* 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.12.022
21. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-5.
22. López-Siguero JP, Fernández JM, Castillo Jde D, Molina JA, Cosano CR, Ortiz AJ. Cross-sectional study of height and weight in the population of Andalusia from age 3 to adulthood. *BMC Endocr Disord* 2008; 8 (Suppl. 1): S1.
23. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A et al. Curvas y Tablas de Crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo, 2004.
24. Ferrández A, Baguer L, Labarta Jl, Labena C, Mayayo E, Puba B et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood (anthoprometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocr Rev* 2005; 2: 423-559.
25. De 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: 144-8.
26. Silveira CRM, Beghetto MG, Carvalho PRA, Mello ED. Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old. *Nutr Hosp* 2011; 26: 465-71.
27. Bener A, Kamal A. Growth patterns of Qatari school children and adolescents aged 6-18 years. *J Health Popul Nutr* 2005; 23: 250-8.
28. Del Río BE, Velázquez-Monroy O, Santos JI, Lara-Esqueda A, Berber A, Loredo-Abdala A et al. Mexican anthropometric percentiles for ages 10-18. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 963-75.
29. Marrodán MD, Mesa MS, Alba JA, Ambrosio B, Barrio PA, Drack L et al. Diagnosis de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 5-14.
30. Zimmermann MB, Gübeli C, Püntener C, Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 838-43.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):252-255
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Encuesta nacional sobre comedores escolares y demanda de dietas especiales

J. R. Martínez Álvarez[1], R. García Alcón[1], A. Villarino Marín[2], L. Serrano Morago[2] y M.ª D. Marrodán Serrano[3]

[1]Fundación Alimentación Saludable. [2]Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación. [3]Grupo Epinut. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Resumen

Introducción: **Es sabido que mejorar la alimentación de los escolares mejoraría su salud y bienestar contribuyendo a la reducción del riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta. En el caso de España, esto se revela especialmente importante teniendo en cuenta los datos de prevalencia de obesidad infantil.**

Objetivos: **Conocer el número de los usuarios de comedores escolares en España así como diferentes consideraciones sobre su gestión, supervisión y número de dietas especiales servidas.**

Métodos: **Se ha realizado la II Encuesta nacional sobre comedores escolares llevada a cabo en las diecisiete Comunidades autónomas de España.**

Resultados: **Se han identificado 7.710 comedores escolares, utilizados diariamente por 678.587 usuarios que proporcionan cerca del 2,8% de dietas especiales (las alergias representan el 38,9%, otras patologías el 23,2%, las causas religiosas el 26,7% y la celiaquía el 11,1% de las dietas especiales servidas).**

Conclusiones: **Las cifras de prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil indican que es necesario mejorar la dieta de los escolares así como la educación alimentaria que estos reciben.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:252-255)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5430

Palabras clave: *Escuela. Dietas. Alergias. Celiaquía. Hábitos alimentarios.*

NATIONAL SURVEY ON SCHOOL LUNCHES AND DEMAND OF SPECIAL DIETS

Abstract

Introduction: **It is well known that to improve the feeding of the students it would improve its health and well-being, contributing to the reduction of the risk of chronic diseases in adults. In Spain, this is especially important considering the data of prevalence of infantile obesity.**

Objectives: **To know the number of users of school cafeterias in Spain as well as different considerations on its management, nutritional supervision and the number of special diets served to students with specific requirements due to pathologies or other causes.**

Results: **The II national Survey has been realized on school cafeterias: 7,710 used daily by 678,587 users. They provide near the 2.8% of special diets (allergies 38.9%, other pathologies 23.2%, religious causes 26.7% causes and celiac disease 11.1%).**

Conclusions: **The numbers of prevalence of obesity and infantile overweight indicate that it is necessary to improve the diet of the students.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:252-255)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5430

Key words: *School. Diets. Allergy. Celiac disease. Food habits.*

Introducción

En estos momentos es cada vez más frecuente que los niños entren en contacto con guarderías o escuelas infantiles a edades más tempranas, realizando en estos centros con frecuencia la comida principal del día y a veces el desayuno o la merienda.

Según los datos proporcionados por el Instituto nacional de estadística[1], el comedor escolar fue el servicio complementario más demandado en 2007, con algo más de 1,46 millones de alumnos usuarios. Para intentar conocer el ámbito del comedor escolar, la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA) elaboró en 2007 una I Encuesta nacional sobre comedores escolares[2] que sirvió de precedente.

Hay un consenso de que cuidar la alimentación de los escolares mejoraría su salud y su rendimiento intelectual y físico. Esta mejora de la dieta contribuiría a la reducción del riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta[3]. En España, cuidar la alimentación escolar es importante dadas las cifras de obesidad infantil (19,1%) y de sobrepeso (26,1%) reveladas por el estudio "Aladino"[4].

Correspondencia: Jesús Román Martínez Álvarez.
Dpto. de Enfermería.
Facultad de Medicina, 3.ª plta.
Ciudad Universitaria.
28040 Madrid. España.
E-mail: jrmartin@med.ucm.es

Recibido: 21-VII-2011.
1.ª Revisión: 29-VII-2011.
Aceptado: 29-VII-2011.

Objetivos

Conocer el número de usuarios de comedores escolares en España así como diferentes consideraciones sobre su gestión, supervisión nutricional y el número de dietas especiales servidas a escolares con requerimientos específicos a causa de patologías u otras causas.

Material y método

Se ha realizado una II Encuesta nacional en las distintas Comunidades Autónomas españolas (CC.AA.). El contenido se refería a: número de colegios con comedor, número de usuarios, de colaciones servidas, supervisión nutricional de los menús y demanda de dietas especiales. Los autores solicitaron a las Consejerías de Sanidad y de Educación su participación oficial. Se cumplimentaron las encuestas por parte de todas las CC.AA. excepto Madrid, Valencia, Andalucía y Canarias, entendiéndose que declinaban participar. Para suplir en parte estas ausencias, se han utilizado los datos de la primera encuesta nacional realizada en 2007[2] en el caso de las Comunidades de Madrid y Canarias. Andalucía y Valencia nunca participaron por lo que no hay ningún tipo de datos disponibles.

Resultados

La II Encuesta nacional de comedores escolares ofrece los siguientes resultados (tabla I):

Tabla I
Resumen de los datos obtenidos en la II Encuesta nacional de comedores escolares (España, 2011)

CC.AA.	*Comedores públicos*	*Comedores privados*	*TOTAL comedores*	*TOTAL usuarios*	*Desayno*	*Comida*	*Merienda*	*TOTAL colaciones*	*Supervisión nutricional*	*Disponibilidad gramajes*	*Dietas especiales*	*N.º dietas especiales*	*% dietas especiales/total menús CC.AA.*	*Alérgicos*	*Celíacos*	*Otros*	*Causas religiosas*	*Programa específico supervisión dietas especiales*	*Padres reciben menú escrito*	*Encuestas satisfacción*	*Obligación dietista*
País Vasco	486	–	486	89.000	–	89.000	–	89.000	Sí	Sí	Sí	2.602	2,9	–	–	–	–	Sí	Sí	Sí	Sí
Navarra	101	–	101	11.848	–	11.848	–	11.848	No	No	Sí	–	–	–	–	–	–	No	No	No	No
Asturias	227	73	300	29.837	–	29.837	–	29.837	Sí	Sí	No	0						No	No	No	No
Cantabria	128	71	199	20.429	175	20.429	175	20.779	No	Sí	Sí	400	2,0	140	90	95	70	No	Sí	Sí	Sí
Castilla León	490	–	490	39.872	–	32.330	–	39.872	Sí	Sí	Sí	540	1,4	151	77	312		No	Sí	No	Sí
Cataluña	1.491	485	1.976	283.306	–	283.306	–	283.306	Sí	Sí	No	–	–	–	–	–	–	No	No	Sí	No
Extremadura	214	–	214	11.000	655	11.000	–	11.655	Sí	Sí	Sí	521	4,7	89	65	145	222	Sí	Sí	Sí	Sí
Galicia	487	–	487	64.709	–	64.709	–	64.709	Sí	Sí	Sí	–	–	–	–	–	–	No	Sí	No	Sí
La Rioja	48	28	76	4.255	31	4.255	31	4.317	Sí	No	Sí	23	0,5	16	5	2	0	No	Sí	No	Sí
Murcia	194	–	194	13.788	–	13.788	–	13.788	Sí	Sí	No	–	–	–	–	–	–	No	Sí	Sí	Sí
Baleares	168	–	168	10.910	–	10.910	–	10.910	Sí	No	Sí	–	–	–	–	–	–	No	Sí	Sí	Sí
Aragón	204	86	290	44.008	573	43.183	744	44.500	Sí	Sí	Sí	2.470	5,6	956	255	318	941	No	Sí	Sí	Sí
Madrid(*)	780	–	780	–	–	–	–	–	Sí	No	Sí	–	–	–	–	–	–	No	Sí	No	No
Canarias(*)	425	–	425	55.625	–	55.625	–	55.625	No	No	Sí	1.566	2,8	794	122	409	241	No	Sí	No	No
Andalucía(*)	1.524	–	1.524	–	–	–	–	–	No	No	Sí	–	–	–	–	–	–	No	No	No	No
Valencia(*)	–	–	–	–	–	–	–	–	No	No	No	–	–	–	–	–	–	No	No	No	No
Total conocido	6.967	–	7.710	678.587	–	670.220	–	680.146				8.122	1,2	2.146	614	1.281	1.474				

% de usuarios que reciben dietas especiales en las CC.AA. que las declaran 2,8

(*)Comunidades autónomas que no han respondido a la encuesta. En el caso de Madrid y Canarias, se han reflejado los datos disponibles en la I Encuesta realizada en 2007. En el de Andalucía, el publicado por su Consejería correspondiente.
Sí: han respondido afirmativamente en la Encuesta.
No: dato no disponible por falta de respuesta o han respondido negativamente en la Encuesta.
–: dato no disponible.

– *Número de comedores escolares.* Se han identificado un total de 7.710 comedores escolares en España. La mayor parte de ellos son de centros públicos. No hay datos disponibles sobre la educación privada. Los comedores son utilizados por 678.587 usuarios que realizarían 680.146 colaciones diarias.

– *Supervisión nutricional.* Existe una supervisión oficial de los valores nutritivos de los menús en todas las CC.AA. excepto Navarra, Cantabria, Canarias, Andalucía y Valencia. En Cataluña, hay un servicio ad hoc disponible voluntariamente.

– *Disponibilidad de recetas y gramajes.* Están accesibles las recetas y los gramajes de los menús servidos en todas las CC.AA. excepto en La Rioja, Navarra, y Baleares. Madrid, Valencia, Canarias y Andalucía no responden. En Aragón, esta disponibilidad es parcial.

– *Dietas especiales.* Es obligatorio legalmente proporcionar, en los comedores escolares públicos, menús especiales (por alergias, por otras patologías y por razones de índole religiosa) en todas las CC.AA. excepto en Asturias, Cataluña y Murcia. La Comunidad de Valencia no respondió a la encuesta.

Según los datos disponibles, se proporcionan diariamente (en las CC.AA. que tienen adecuadamente identificadas este tipo de dietas) 8.122 dietas especiales, lo que representa que un 2,8% de media del total de los usuarios los reciben, con cifras que oscilan entre el 5,6% en Aragón, el 4,7% en Extremadura, el 2,9% en el País Vasco, el 1,9 en Cantabria, el 1,4% en Castilla y León y el 0,5% en La Rioja.

No es sencillo identificar las dietas más demandadas ya que este dato solo está disponible en un número pequeño de casos (5.515 dietas especiales identificadas correctamente del total). Aún así, las más frecuentes parecen ser las dietas para escolares con algún tipo de alergia (2.146 dietas servidas), por causas religiosas (1.474 dietas), para diferentes tipos de patologías como dislipemias, etc. (1.281 dietas), y para alumnos celíacos (614). Esto representa que las alergias suponen el 38,9% de todas las dietas especiales, las solicitudes por causas religiosas el 26,7%, las correspondientes a otras patologías el 23,2% y por celiaquía el 11,1% (fig. 1).

Si se extrapolaran las cifras al total de país y de los menús escolares servidos, deduciríamos que sobre 678.587 usuarios diarios existiría una demanda teórica (2,8%) de 19.000 dietas especiales diarias, de las cuales 7.391 serían para escolares con algún tipo de alergia, 4.408 para pacientes de diferentes patologías, 2.109 para alumnos celíacos y 5.073 demandantes por causas religiosas. Estas cifras representan una cantidad total que es muy necesario tener en cuenta dada la principal característica del comedor escolar: su uso cotidiano durante el curso.

– *Menú por escrito.* Los padres reciben obligatoriamente, por escrito, los menús (con mención expresa de sus contenidos nutritivos) en todas las CC.AA. excepto en Navarra, Asturias, Cataluña, Comunidad de Valencia y Andalucía.

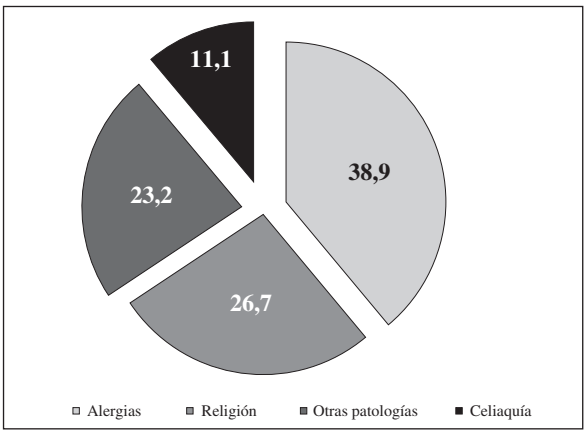


Fig. 1.—Porcentaje (%) de las principales dietas especiales servidas en las CC.AA., que las identifican sobre el total de dietas especiales.

– *Presencia de nutricionista.* La normativa regional obliga a que los adjudicatarios o gestores de los comedores escolares dispongan de los servicios de un profesional de la nutrición en casi todas las CC. AA. salvo en Navarra, Asturias, Cataluña, Madrid, Canarias, Andalucía y Comunidad de Valencia.

Discusión

No habiendo otros estudios publicados al respecto en España, sí podríamos comparar con otras encuestas parciales anteriormente publicadas por nuestro grupo de investigación. Así, en lo que respecta a la demanda de dietas especiales, en Madrid en 2007[3] identificamos que las solicitaban el 3,3% de la población escolar, correspondiendo a alergias (69% de la demanda), seguidas de motivos religiosos (10,5%), celiaquía (11,6%) y de otras patologías (8,8%).

Es necesario destacar que sin la disponibilidad de los correspondientes gramajes de los menús, es imposible hacer un cálculo fiable de los valores nutritivos de las dietas escolares. Una elaboración adecuada de las correspondientes fichas técnicas de cada plato y menú ofrecido es el sistema básico para garantizar la trazabilidad, la valoración nutritiva y la disponibilidad para usuarios con necesidades dietéticas especiales.

Conclusiones

Es difícil evaluar el comedor escolar especialmente en lo que se refiere a sus características nutricionales. Las cifras de prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil indican que es muy necesario mejorar la dieta de los escolares así como la educación alimentaria que reciben.

Es necesario indicar que los usuarios que requieren dietas especiales por diferentes causas representan una cifra bastante importante, por lo que sería imprescindible reforzar la prestación de este servicio y estimular a los gestores y supervisores de los comedores escolares a mejorar en este ámbito.

Revalorizar el papel del comedor escolar en la salud y formación del individuo es algo básico por lo que es imprescindible implantar actuaciones en este sentido desde el ámbito de la Escuela.

Referencias

1. Instituto nacional de estadística. Encuesta sobre gasto de los hogares en educación. (Módulo Piloto de la Encuesta de Presupuestos Familiares 2007). Accedido en URL: http://www.ine.es/prensa/np541.pdf
2. Martínez-Álvarez JR. Planificación y gestión del comedor escolar. Servicio y demanda de dietas especiales. En: Martínez-Álvarez JR, Polanco Allué I. El libro blanco de la alimentación escolar. Pp. 51-93. McGraw-Hill-Interamericana de España. Madrid, 2007.
3. Caius N, Benefice E. Food habits, physical activity and overweight among adolescents. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; 50 (6): 531-42.
4. AESAN. Estudio de prevalencia de la obesidad infantil "Aladino". Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Madrid, 2011.Accedido en URL: http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/ALADINO_presentacion.pdf

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):256-261
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Prevención e incidencia de oclusión del catéter y trombosis venosa en pacientes adultos con nutrición parenteral domiciliaria (NPD)

C. Puiggròs[1], C. Cuerda[2], N. Virgili[3], M. L. Chicharro[1], C. Martínez[4], C. Garde[5], D. de Luis[6]; Grupo NADYA-SENPE

[1]Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. [2]Unidad de Nutrición. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [3]Unidad de Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. [4]Unidad de Nutrición. Hospital Central de Asturias. Oviedo. [5]Unidad de Nutrición. Hospital de Donostia. San Sebastián. [6]Unidad de Nutrición. Hospital Río Ortega. Valladolid. España.

Resumen

Hasta el momento actual no hay ninguna recomendación basada en la evidencia sobre la sistemática a seguir de cara a mantener la permeabilidad de los accesos venosos ni prevenir la trombosis venosa en pacientes en programa de NPD. La utilización de heparina no está exenta de riesgos y de complicaciones a largo plazo. El uso de anticoagulantes también es discutido.

***Objetivos:* Conocer la práctica habitual, en nuestro país, del mantenimiento de los catéteres venosos centrales para NPD, la incidencia de oclusión de los mismos y de trombosis venosa asociada.**

***Métodos:* estudio retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años en activo en programa de NPD hasta noviembre de 2008, registrados por el grupo NADYA-SENPE.**

***Resultados:* Se incluyeron un total de 49 pacientes (16 hombres y 33 mujeres) pertenecientes a 6 hospitales, con una media de edad de 52,1 ± 13,9 años y una duración de la NPD de 57,4 ± 73,3 meses, con una media de 5,8 ± 1,8 días de NP a la semana. Las patologías mas frecuentes fueron enteritis rádica, alteraciones de la motilidad intestinal e isquemia mesentérica, (20,4% de pacientes cada una) y neoplasia activa (16,3%). Las principales indicaciones de la NPD fueron el síndrome de intestino corto (49,0%) y obstrucción intestinal (28,6%). Los principales factores predisponentes de trombosis venosa aparte de la neoplasia fueron: diátesis trombótica, enfermedad tromboembólica, y reposo en cama con un 6,1% cada una de ellas. El 77,6% de los pacientes recibía la NPD a través de un catéter tunelizado, y el resto a través de un reservorio implantado. Para el mantenimiento de la permeabilidad del catéter en el 28,6% de pacientes se usaba suero fisiológico y en el 69,4% heparina en distintas concentraciones retirándose ésta del catéter previa la administración de la NPT en el 63,3% de los casos.**

Correspondencia: María Cristina Cuerda Compés.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid. España.
E-mail: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

Recibido: 5-X-2011.
Aceptado: 11-X-2011.

CATHETER OCCLUSION AND VENOUS THROMBOSIS PREVENTION AND INCIDENCE IN ADULT HOME PARENTERAL NUTRITION (HPN) PROGRAMME PATIENTS

Abstract

In adult home parenteral nutrition (HPN) programme patients up to now no evidence-based recommendations exist on the central venous catheter maintenance nor venous thrombosis prevention. The use of heparin flushes could be linked with long term complications, besides, anticoagulants use is controversial.

***Objectives:* To be aware of the usual maintenance practice for HPN central venous catheters, catheter occlusion and related venous thrombosis incidence in our country.**

Methods: Retrospective study of active HPN patients older than 18 years registered by the NADYA- SENPE working group until November 2008.

***Results:* 49 patients were registered (16 males and 33 females), with an average age of 52.1 ± 13.9 years, belonging to 6 hospitals. HPN length was 57.4 ± 73.3 months with 5.8 ± 1.8 PN days a week. The most frequent pathologies were actinic enteritis, intestinal motility disorders and mesenteric ischemia (20.4% each), and neoplasm (16.3%). The reason for HPN provision was short bowel syndrome (49.0%), and intestinal obstruction (28.6%). Neoplasm (16.3%), thrombotic diathesis, thromboembolic syndrome and bed rest (6.1% each) were the main venous thrombosis adjuvant factors. Tunnelled catheters were used in 77.6% of patients, with implanted port-catheters in the remainder. Maintenance of the line was done with saline solution flushes (28.6%) and different concentrations of heparin solutions (69.4%). When heparin was used, it was removed before PN infusion in 63.3% of patients. Catheter occlusion and venous thrombotic events rates were 0.061/10^3 and 0.115/10^3 HPN days respectively. Eleven patients (22.4%) were treated with anticoagulant drugs due to previous episodes of venous thrombosis or pulmonary embolism.**

***Conclusion:* The incidence of catheter related thrombotic complications incidence is low in this group of patients on HPN. There is a great variety of practices focused on the prevention of both: line occlusion and**

Las tasas de oclusión del catéter y episodios trombóticos fueron de 0,061/10³ y 0,115/10³ días de NPD respectivamente. Once pacientes (22,4%) recibían anticoagulación sistémica por episodios previos de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar.

Conclusiones: **La incidencia de complicaciones trombóticas asociadas al catéter en este grupo de pacientes con NPD es baja. Existe una gran heterogeneidad en la profilaxis de la oclusión del catéter y prevención de la trombosis venosa, siendo necesario unificar criterios en este sentido.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:256-261)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5545

Palabras clave: *Oclusión de catéter. Trombosis venosa. Nutrición parenteral domiciliaria.*

catheter related venous thrombosis. In conclusion, it would be necessary to standardize practice.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:256-261)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5545

Key words: *Catheter occlusion. Venous thrombosis. Home parenteral nutrition.*

Introducción

Las complicaciones trombóticas de la nutrición parenteral incluyen la oclusión del catéter por un trombo (trombosis del catéter) y la trombosis de la vena en que se aloja el catéter[1] (trombosis venosa). Ambas complicaciones pueden presentarse de forma sintomática o asintomática, dependiendo de si la obstrucción es parcial o total. Estas complicaciones tienen gran importancia pues conducen frecuentemente a la pérdida de accesos vasculares en los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria (NPD).

La oclusión del catéter se manifiesta como dificultad en la extracción y/o infusión a través del catéter y es más frecuente en los catéteres de larga duración. Puede deberse a diferentes causas (formación de un coágulo intracatéter, contacto con la pared vascular, acodamiento, formación de una vaina de fibrina pericatéter, o precipitación de sustancias contenidas en la NP como lípidos, precipitados Ca-P, fármacos), siendo la trombosis del catéter la causa principal. En algunas revisiones la incidencia de oclusión del catéter en NPD se ha estimado en 0,071 oclusiones/catéter/año (CI 0,059-0,083)[1].

Las complicaciones trombóticas del catéter han de entenderse como un proceso dinámico con diferente gravedad que puede abarcar desde la formación de la vaina de fibrina en la punta del catéter, el trombo intraluminal, la trombosis mural, hasta la trombosis completa de la vena en la que se aloja el catéter[ii]. Entre ellas, la trombosis venosa es la que tiene una mayor importancia en NPD. En algunas revisiones, la incidencia en estos enfermos se ha estimado en 0,027 episodios/catéter/año (0,02-0,03)[1]. Las formas asintomáticas son más frecuentes y pueden alcanzar hasta el 50% de niños o adultos con catéteres centrales en algunas series.

La trombosis venosa puede ocurrir de forma precoz (en las primeras semanas tras la colocación del catéter) o de forma diferida en los pacientes con catéteres de larga duración[3]. Los factores que favorecen la aparición de trombosis venosa se relacionan con el catéter (material, diámetro, número de luces, localización de la punta que condiciona el roce contínuo con la pared vascular, lesión del vaso durante el procedimiento de inserción, infusión de fluidos de osmolaridad elevada como la NP, cateterizaciones múltiples, infección)[4] y con el paciente (enfermedad de base sobre todo en pacientes con cáncer, diátesis trombótica, trombosis previas, NP, quimioterapia..)[5,6].

El diagnóstico de la trombosis venosa se realiza mediante la clínica en el caso de trombosis venosas sintomáticas, manifestándose por edema local, dolor y circulación colateral. No se recomienda la determinación del dímero-D como método de screening en trombosis venosas profundas de extremidades superiores por su baja especificidad (14%). El método de screening de elección es el Eco-doppler, que puede emplearse en el diagnóstico de trombosis venosas asintomáticas al ser un método no invasivo que presenta una alta sensibilidad (97%) y especificidad (96%)[7]. La venografía es el método de referencia, si bien tiene el inconveniente de ser un método invasivo que incluye radiación. La angiografía mediante TAC y RMN se han incorporado en los últimos años como técnicas diagnósticas útiles en estos pacientes. Las principales complicaciones de la trombosis venosa son la infección, el tromboembolismo pulmonar y el síndrome postrombótico[2,8]. La infección del trombo origina una tromboflebitis séptica, complicación grave que obliga a la retirada del catéter. Por otro lado las infecciones del catéter facilitan la aparición de trombosis por la adherencia de componentes del trombo al biofilm. El tromboembolismo pulmonar ocurre de forma sintomática en 4-14% de pacientes con trombosis venosa de miembros superiores y de forma asintomática entre 15-36%, en ocasiones pude ponerse de manifiesto de meses a años después de la retirada del catéter[9]. El síndrome postflebítico es poco frecuente en trombosis venosa de miembros superiores (5%).

Las estrategias para la prevención de la oclusión secundaria a un trombo intracatéter se basan en métodos que evitan la presencia de sangre en su interior como son el lavado del catéter y el uso de válvulas y conectores antirreflujo[10]. Los aspectos del protocolo de lavado de los catéteres intravasculares que contribuyen a su permeabilidad son: el tipo de solución utilizada,

habitualmente suero fisiológico (salino) o heparina, el volumen de los mismos, la concentración de la heparina y la técnica de lavado.

Para prevenir la trombosis venosa se ha utilizado la heparina en distintas opciones: para cebado del catéter venoso, dentro de la bolsa de NP o administrada por vía subcutánea, o los anticoagulantes orales.

Hasta el momento actual no hay ninguna recomendación basada en la evidencia sobre la sistemática a seguir de cara a mantener la permeabilidad de los accesos venosos ni prevenir la trombosis venosa en pacientes en programa de NPD.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer, en nuestro país, la práctica habitual de cara al mantenimiento de los catéteres venosos centrales para NPD, y la incidencia de oclusión de los mismos y de trombosis venosa asociada.

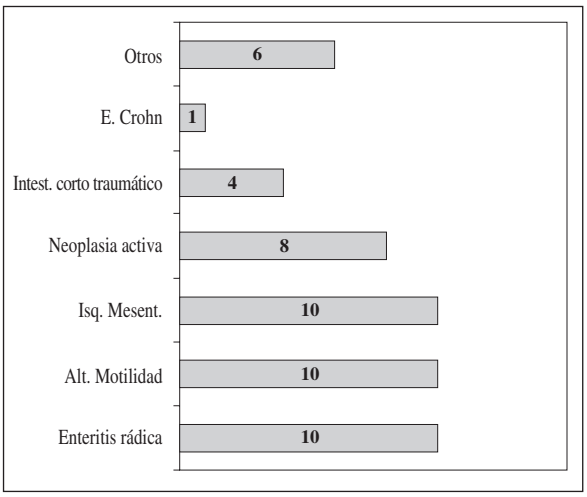


Fig. 1.—Número de pacientes según su diagnóstico.

Metodología

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal de los pacientes en activo en programa de NPD hasta noviembre de 2008 registrados por el grupo NADYA. A través del grupo de Nutrición Artificial Ambulatoria y Domiciliaria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) se envió vía e-mail una encuesta en formato EXCEL semicerrada a todas las Unidades de Nutrición y otros departamentos hospitalarios que registraron pacientes en programa de NPD durante el año 2007. Los parámetros incluidos eran: Hospital, código de identificación del paciente, fecha de nacimiento, sexo, diagnóstico y motivo de indicación de NPD, (en ambos campos se usó la misma clasificación que en el registro anual de NPD de NADYA), factores predisponentes de trombosis venosa, nivel de actividad del paciente (mismos códigos que en el registro anual de NADYA), fecha de inicio de la NPD y frecuencia de administración, tipo de catéter, método usado para mantener su permeabilidad, episodios de oclusión del catéter o trombosis venosa sintomática desde el inicio de la NPD, y administración de tratamiento anticoagulante sistémico. En caso de haberse producido cambios a lo largo del tiempo en alguno de los parámetros debía registrase la situación actual.

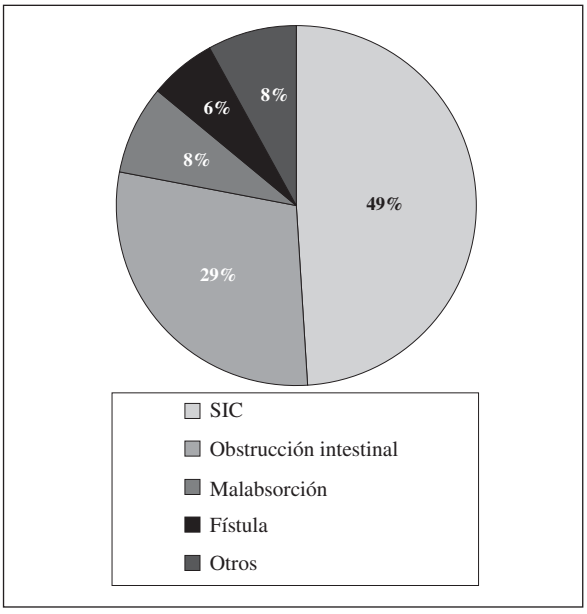


Fig. 2.—Motivo de indicación de la NPD en los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Se recibieron datos de un total de 49 pacientes (16 hombres y 33 mujeres) pertenecientes a 6 hospitales, con una media de edad de 52,1 ± 13,9 años (rango 25-79 años) y una duración media de la NPD de 57,4 ± 73,3 meses con un rango entre 1 y 286 meses y una media de 5,8 ± 1,8 días de NP a la semana.

Las patologías más frecuentes en la muestra fueron la enteritis rádica, las alteraciones de la motilidad intestinal y la isquemia mesentérica (20,4% de pacientes cada una) seguidas de la neoplasia activa (16,3%) (fig. 1). Las principales indicaciones de la NPD fueron el síndrome de intestino corto (49,0%) y la obstrucción intestinal (28,6%) (fig. 2).

21 pacientes (42,9% del total) presentaban factores predisponentes de trombosis venosa siendo la neoplasia el más frecuente (16,3% del total de pacientes), seguido de la diatesis trombótica, la enfermedad tromboembólica y el encamamiento (6,1% del total cada una) (fig. 3). El 77,6% de los pacientes recibia la NPD a través de un catéter tunelizado, y el resto a través de un reservorio implantado. Para el mantenimiento de la permeabilidad del catéter en el 28,6% de pacientes se usaba suero fisiológico y en el 69,4% heparina en distintas concentraciones: 20 U/mL (Fibrilin®) un 20,4%, al 1 ‰ (100 U/mL) un 26,5%, al 5 ‰ (500 U/mL) un 2,0%, al 1% (1000 U/mL) un 18,4%, y al 5% (5000

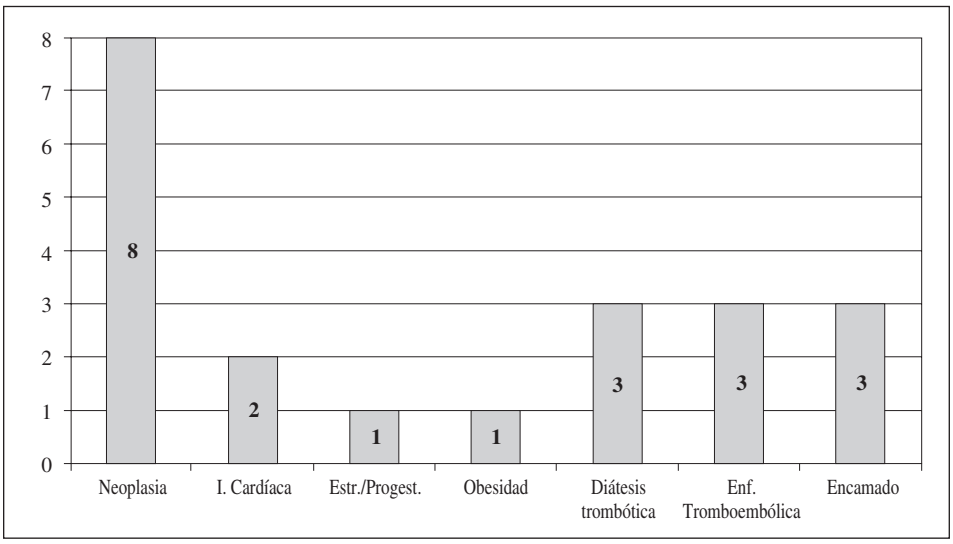


Fig. 3.—Número de pacientes con factores predisponentes de trombosis venosa.

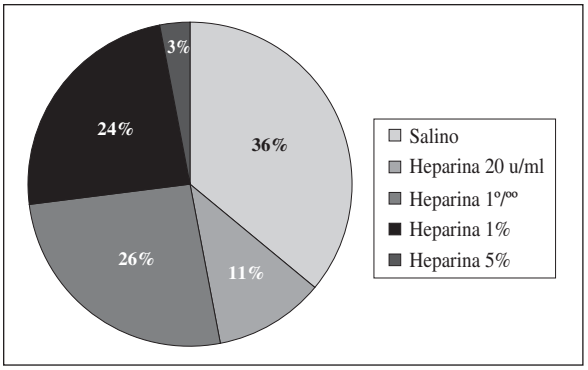


Fig. 4.—Solución de sellado de los catéteres tunelizados (Hickman).

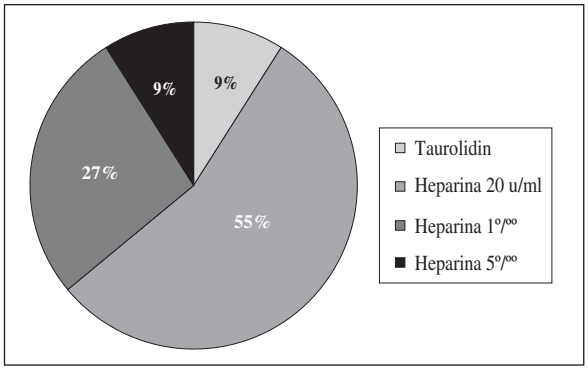


Fig. 5.—Solución de sellado de los catéteres implantables (Port-a-cath).

U/mL) un 2,0%. En un paciente (2% del total) se utilizó Taurolidin. En las figuras 4 y 5 se detallan el tipo de producto utilizado según el tipo de catéter. La heparina se retiraba del catéter antes de la administración de la NPT en el 63,3% de los casos.

Se registraron 4 episodios de oclusión del catéter (0,061/10^3 días de NPD), 6 episodios de trombosis venosa (0,091/10^3 días de NPD), 4 de ellos en 2 pacientes, y 3 episodios de tromboembolismo pulmonar (TEP) (0,046/10^3 días de NPD) 2 de ellos en pacientes sin clínica de trombosis venosa. Once pacientes (el 22,4% del total) recibía anticoagulación sistémica por episodios previos de trombosis venosa o TEP (3 TEP, 3 trombosis venosa, 2 enfermedad tromboembólica, 2 diatesis trombótica y 1 sin especificar).

Discusión

En el registro de NPD de NADYA la incidencia de complicaciones no sépticas relacionadas con el catéter (en su mayoría oclusiones del catéter y trombosis venosa) es baja y se ha mantenido entre 0,1-0,3 complicaciones/10^3 días en los últimos años[11,12,13]. En nuestro estudio, que incluye solamente las complicaciones trombóticas sintomáticas, el conjunto de las mismas es de 0,115/10^3 días de NPD, encontrándose dentro del rango de NADYA. Es de destacar la elevada prevalencia del tromboembolismo pulmonar, que ha afectado en nuestra serie al 50% de los pacientes con trombosis venosa asociada al catéter.

La prevención de las complicaciones trombóticas resulta muy importante en los pacientes con NPD. En la prevención de la oclusión del catéter es fundamental el lavado del interior del catéter después de cada uso con suero fisiológico con un volumen de al menos el 120% del volumen interno del catéter. Además se debe evitar utilizar el catéter para la extracción de sangre o la infusión de sustancias distintas de la NP. La utilización de bombas de infusión también previene la oclusión del catéter al conseguir un flujo constante. Los datos actuales son insuficientes para recomendar un tipo de solución óptima para el sellado del catéter de catéteres venosos centrales. En los catéteres venosos periféricos existe evidencia suficiente en adultos de que el suero fisiológico es igual de eficaz que la heparina en el mantenimiento de la permeabilidad del catéter[14,15,16], si bien los estudios realizados en los niños son más contradic-

torios[17,18]. Sin embargo, en el caso de los catéteres centrales existen pocos estudios[19,20,21]. Según las guías de ESPEN en la mayoría de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral puede utilizarse suero salino como solución de lavado/sellado (grado de evidencia B). No obstante se sigue recomendando utilizar heparina cuando lo indique el fabricante, en los dispositivos implantables y catéteres *open-ended*, así como en aquellos catéteres que no se encuentran en uso (grado de evidencia C)[22]. Igualmente existe confusión sobre la concentración de heparina que se debería emplear (10 U/ml hasta 100 U/ml) y la frecuencia en el sellado.

Esta disparidad de criterios se refleja en los resultados de nuestro estudio en el que el 28,6% utilizaron suero salino y el resto heparina en concentraciones variables 20-5.000 U/ml.

La utilización de heparina no está exenta de riesgos en estos pacientes ya que entre sus efectos secundarios se encuentran la trombocitopenia (2,7%), sangrado, osteoporosis, alopecia y la inducción de la formación del *biofilm*.

Por otro lado si se extrae la heparina antes de utilizar el catéter nuevamente, se introduce sangre dentro del mismo, lo que favorecería la trombosis. En nuestra serie el 63,3% de los pacientes extrajeron la heparina. Actualmente se aconseja no extraer la heparina del catéter en aquellos pacientes que la utilicen como sellado.

Respecto a la prevención de la trombosis venosa asociada al catéter es importante minimizar el daño de la vena durante la inserción del catéter, por lo que en las guías de ESPEN y de NADYA se recomienda utilizar técnicas guiadas con ultrasonidos, elegir el catéter con el mínimo calibre posible y verificar la correcta colocación de la punta del catéter (grado B)[22,23]. Es importante prevenir las infecciones pues estas favorecen la trombosis. La utilización de tromboprofilaxis en pacientes con catéteres venosos centrales ha sido estudiada ampliamente en numerosos estudios que se recogen en 6 meta-análisis y revisiones sistemáticas, si bien la heterogeneidad de los estudios limita su aplicación práctica ya que en ellos se incluyen pacientes con NPD, cáncer y otros pacientes con catéteres centrales, incluyen catéteres de larga y corta duración y diferentes tratamientos preventivos (heparina de bajo peso molecular, antivitaminas K)[24,25,26,27,28,29].

Aunque algunas guías como ASPEN y NADYA recomiendan utilizar dosis bajas de anticoagulación en pacientes con NPD a largo plazo (grado de evidencia B)[30,31]; en las guías de ESPEN sólo se recomienda la profilaxis con anticoagulantes en pacientes con alto riesgo de trombosis (cáncer, pacientes con trombosis previas) (grado C)[22]. Para añadir más complejidad, las guías del American College of Chest Physicians recomiendan no utilizar heparina de bajo peso molecular ni minidosis de warfarina para prevenir la trombosis venosa en pacientes con cáncer portadores de un catéter venoso central (grado 1B)[32]. A la vista de esta disparidad de resultados resulta evidente que serían necesarios estudios en pacientes seleccionados de alto riesgo para valorar el riesgo/beneficio de la anticoagulación profiláctica. Mientras tanto, la utilización de estos tratamientos se debería indicar de forma individualizada.

En nuestro estudio, el 22,4% de los pacientes recibía anticoagulación sistémica, porcentaje elevado que probablemente se explica por el largo tiempo de duración de la NPD en muchos de ellos (duración media de la NPD de 57,4 ±73,3 meses).

A pesar de que nuestra muestra no alcanza la mitad de los 112 pacientes incluidos en el registro del NADYA del mismo año[11] (2008), no se observan diferencias significativas en la media de edad, diagnósticos ni motivo de indicación de la NPD entre nuestro grupo y el total, por lo que se puede considerar que la muestra es representativa. No obstante, nuestra muestra recoge los pacientes con más tiempo de permanencia en el programa de NPD (57 meses de media) frente a los 24 meses del registro total.

Conclusiones

Con las limitaciones de tratarse de un estudio retrospectivo, la tasa de complicaciones trombóticas asociadas al catéter en programa de NPD encontrada fue baja y es de resaltar la gran disparidad de criterios entre los clínicos sobre la solución utilizada en el lavado/sellado del catéter lo que requeriría unificar criterios y elaborar protocolos para poder diseñar estudios prospectivos. Igualmente serían necesarios más estudios en pacientes de alto riesgo de trombosis para establecer criterios de tromboprofilaxis.

Referencias

1. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124: 1651-61.
2. Baskin J, Pui C-H, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC et al. Management of occlusion and thrombopsis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009; 374: 159-69.
3. Moureau N, Poole S, Murdock MA, Gray SM, Semba CP. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1009-16.
4. Bozzetti F, Scarpa D, Terno G et al. Subclavian vein trombosis due to indwelling catheters: A prospective study on 52 patients. *JPEN* 1983; 7: 560-2.
5. Kucher N. Deep-vein trombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364: 861-9.
6. Williams NMA, Wales S, Scout NA, Irving MH. The incidence and management of catheter occlusion in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1993; 12: 344-9.
7. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein trombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 684-92.
8. Pennington CR. Central vein thrombosis during home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1995; 14 (Suppl. 1): 52-5.
9. Kigdon EJ, Holt SG, Davar J et al. Atrial thrombus and central venous dialysis catheters. *Am J Kidneu Dis* 2001; 38: 631-639.
10. Ryder M. Evidenced-based practice in the management of vascular access devices for home parenteral nutrition therapy. *JPEN* 2006; 30: S82-93.

11. Puiggrós C, Gómez-Candela C, Chicharro L, Cuerda C, Virgili N, Martinez C et al. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) em Espana de los años 2007, 2008 y 2009 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 234-41.
12. Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Virgili N, Moreno JM et al. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria en España de los años 2004 y 2005 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2007; 22 (3): 307-12.
13. Puiggrós C, Chicharro ML, Gómez-Candela C, Virgili N, Cuerda C, Gómez-Enterría P et al. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) en España del año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 6-11.
14. Goode CJ, Titler M, Rakel B, Ones DS, Kleiber C, Small S et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. *Nurs Res* 1991; 40 (6): 324-30.
15. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316 (7136): 969-75.
16. Peterson FY, Kirchhoff KT. Analysis of the research about heparinized versus nonheparinized intravascular lines. *Heart Lung* 1991; 20 (6): 631-40.
17. LeDuc K. Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children. *J Emerg Nurs* 1997; 23 (4): 306-9.
18. Danek GD, Noris EM. Pediatric i.v. catheters: efficacy of saline flush. *Pediatr Nurs* 1992; 18 (2): 111-3.
19. Gillies H, Rogers HJ, Johnston J, Harper PG, Rudge CJ. Is repeated flushing of Hickman catheters necessary? *BMJ* 1985; 290: 1708.
20. Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 141-3.
21. Stephens LC, Haire WD, Tarantolo S, Reed E, Schmit-Rokorny K, Kessinger A et al. Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). *Transfus Sci* 1997; 18: 187-93.
22. ittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 365-77.
23. Pedrón C. Vías de acceso en nutrición parenteral domiciliaria. En: Guía de práctica clínica de nutrición parenteral domiciliaria. Grupo NADYA. *Nutr Hosp* 2009; 2 (1): 13-7.
24. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 901-10.
25. Rawson KM, Newburn-Cook CV. The use of low-dose warfarin as peophylaxis for central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncology Nursing Forum* 2007; 34: 1037-43.
26. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113: 165-71.
27. Klerk CPW, Smorenburg SM, Büller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1913-21.
28. Akl EA, Kamath G, Yosuico V, Kim SY, Barba M, Sperati F et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2008; 112: 2483-92.
29. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishman S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 38-43.
30. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26: 36SA-37SA.
31. Cuerda C. Complicaciones de la nutrición parenteral domiciliaria. En: Guía de práctica clínica de nutrición parenteral domiciliaria. Grupo NADYA. Nutr *Hosp* 2009; 2 (1): 25-9.
32. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR,evention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicains evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):262-265
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Nutrición parenteral domiciliaria en niños en un hospital terciario entre los años 1993 y 2009

A. M.ª Cordero Cruz, M.ª J. Aguilella Vizcaíno, C. González Fuentes, M.ª Rubio Murillo, J. M. Moreno Villares, P. Gomis Muñoz y A. Herreros de Tejada

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil y Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) constituye la piedra angular en el tratamiento del fracaso intestinal permanente o transitorio en pediatría. Su empleo no está exento de complicaciones. Revisamos la experiencia de nuestro programa desde su inicio en 1993.

Pacientes y métodos: **Estudio longitudinal retrospectivo de las historias clínicas de los 25 niños (11 niños, y 14 niñas) que recibieron NPD en ese periodo. Cuando un paciente recibió NPD en periodos separados más de 3 meses del anterior se consideró un episodio diferente, por lo que el número total de episodios fue de 32. Los datos cuantitativos se recogieron como media o mediana y los cualitativos como frecuencia. Se recogieron las tasas de complicaciones por cada 1.000 días de NPD.**

Resultados: **16 pacientes comenzaron NPD antes del año de edad. La duración total de la NPD fue de 9.986 días, con una mediana de duración de 174 días con un rango de 7 a 2.444 días. La indicación principal fue síndrome de intestino corto en 6 casos, trastornos de la motilidad en otros 6, diarrea crónica en 5 casos, malnutrición en 3 casos y 5 de los casos respondían a otras causas. Se utilizaron un total de 47 catéteres, con una duración media de 212,5 días, mediana de 120 días (rango: 7 a 930). Mayoritariamente el catéter venoso empleado fue un catéter tunelizado (n = 42), seguido de un reservorio en 3 casos y en 2 casos un catéter venoso central de abordaje periférico (PICC). La tasa de complicaciones para 1000 días de NPD fue la siguiente: 3,4 para las infecciones relacionadas con el catéter; de 0,1 para las obstrucciones; 0,9 para las roturas y 0,1 extracciones accidentales. Los gérmenes más frecuentes en las infecciones relacionadas con el catéter fueron los Staphylococcus coagulasa negativo (47%), seguido de las bacterias Gram negativas (21%), Staphylococcus aureus (15%), hongos (9%) y otros en un 9%. Presentaron afectación hepática importante 4 pacientes. En cuanto a la evolución: 21 pacientes pudieron prescindir de la NP por conseguir adaptación intestinal, 3 pacientes fallecieron mientras estaban en el programa a causa de su enfermedad de base, 2 recibieron un trasplante intestinal y 5 continúan actualmente con NPD.**

Conclusiones: **Cada año se incorporan dos pacientes nuevos al programa de NPD. En el 65% de los casos se pudo suspender la NPD por adaptación intestinal. Las complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter fueron las más frecuentes (3,4 infecciones por cada 1.000 días de NPD). La duración mediana de la NPD fue de 174 días, y algo menor para los catéteres (120 días).**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:262-265)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5537

Palabras clave: *Nutrición parenteral domiciliaria. Fracaso intestinal. Catéter venoso central. Niño. Lactante.*

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
28041 Madrid. España.
E-mail: Jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 29-IX-2011.
Aceptado: 30-IX-2011.

HOME PARENTERAL NUTRITION IN INFANTS AND CHILDREN IN A TERTIARY LEVEL HOSPITAL BETWEEN 1993 AND 2009

Abstract

Home parenteral nutrition (HPN) has a key role in the management of permanent or transient intestinal failure in the pediatric patient. Although its use is not without complications. We review our experience since the beginning of the program in 1993.

Patients and methods: **Longitudinal and retrospective study of the clinical records from 25 infants and children (11 boys, 14 girls) who received HPN in this period. If a patient received HPN in periods separated more than 3 months we consider a different episode. In this way, 32 episodes were described. Quantitative data are presented as mean or median and qualitative as frequency. Complications are presented as complication rate per 1,000 days of HPN.**

Results: **16 patients started HPN younger than 1 year. Total length of HPN was 9,986 days, median 174 days (range 7 to 2,444 days). Main indication was short bowel syndrome (n = 6); motility disorders (n = 6); chronic diarrhea (n = 5), malnutrition (n = 3) and other causes (n = 5). 47 catheters were used; mean length 212.5 days, median 120 days (range: 7 to 930). Most of central venous catheters were tunnelled catheters (n = 42); subcutaneous ports (n=3) and in two cases periferically inserted central catheters (PICCS). Complication rate per 1,000 days of HPN was: 3.4 for catheter-related infections, 0.1 for obstruction; 0.9 for leakage, and 0.1 for accidental removal. Most common microorganisms were Staphylococcus coagulase negative (47%), Gram negative bacteria (21%), Staphylococcus aureus (15%), fungi (9%) and others in 9%. Parenteral nutrition-associated liver disease was present in 4 patients. 21 patients were weaned off HPN, 3 patients deceased because of underlying disease, 2 patients underwent intestinal transplantation, while 5 patients continue in the program.**

Conclusions: **Every year two new patients enter in the program. 65% of patients were weaned off HPN. Infectious complications were the most frequent (rate 3.4 infections per 1,000 days of HPN). Mean length of HPN was 174 days, and 120 days for catheters.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:262-265)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5537

Key words: *Home parenteral nutrition. Intestinal failure. Central venous catheter. Children. Infant.*

Introducción

Se han cumplido más de 40 años desde que S. Dudrick publicara el uso por vez primera de nutrición parenteral (NP) a través de un catéter venoso central (CVC) en un niño[1]. Su empleo fuera del ámbito hospitalario se llevó a cabo poco tiempo después en Estados Unidos y un poco más tarde en Europa, Australia y Japón[2,3]. Los primeros datos correspondientes a pacientes pediátricos en nuestro país datan de inicios de los años 90[4]. La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) constituye un tratamiento eficaz en el fracaso intestinal transitorio[5] y en competición con el transplante intestinal en el fracaso intestinal permanente[6].

Todavía, sin embargo, en niños con fracaso intestinal permanente (por ejemplo síndromes de intestino ultracorto, alteraciones graves de la motilidad intestinal) se cuestiona la futilidad de estos tratamientos[7]. Aunque el uso de NPD no está exento de complicaciones, su frecuencia y gravedad son considerablemente inferiores a los comunicados inicialmente en la literatura, sobrevaloradas en algunos ámbitos científicos[7].

Con el fin de aportar la experiencia de nuestro grupo presentamos los datos desde el inicio del programa hasta el año 2009.

Pacientes, material y métodos

Estudio longitudinal retrospectivo de las historias clínicas de los 25 niños (11 niños, y 14 niñas) que recibieron NPD en ese periodo en un hospital terciario de la Comunidad de Madrid de 133 camas pediátricas. Cuando un paciente recibió NPD en periodos separados más de 3 meses se consideró un episodio diferente, por lo que el número total de episodios fue de 32. Los datos cuantitativos se recogieron como media o mediana y los cualitativos como frecuencia. Se recogieron las tasas de complicaciones por cada 1.000 días de NPD.

En el programa de NPD participan la Unidad de Nutrición Clínica y el Servicio de Farmacia del hospital. El protocolo de enseñanza de los cuidados del catéter y del manejo de la NPD es una versión adaptada del protocolo de cuidados de NADYA-SENPE disponible en la página Web del grupo (www.nadya-senpe.com). El aprendizaje se lleva a cabo durante el ingreso hospitalario a lo largo de dos semanas y es impartido por uno de los médicos de la unidad. El procedimiento utilizado es: enseñanza teórica con apoyo de material gráfico, seguido de observación directa y finalmente la realización del procedimiento *("hands on")* de forma supervisada.

Desde el inicio del programa hasta la fecha de la revisión la elaboración de las soluciones de NP se realizaba en el Servicio de Farmacia del hospital según el protocolo de elaboración ya publicado[8]. Desde entonces el servicio se realiza por medio de una compañía externa mediante *catering* (NutriserviceÒ, BBraun). Todo el material fungible necesario, así como la bomba de infusión se proporciona desde el hospital.

Resultados

A lo largo del periodo de estudio 25 pacientes recibieron NPD en 32 episodios. Dieciséis pacientes comenzaron NPD antes del año de edad. La duración total de la NPD fue de 9.986 días, con una mediana de duración de 174 días con un rango 7 a 2.444 días. La indicación principal fue síndrome de intestino corto en 6 casos, trastornos de la motilidad en otros 6, diarrea crónica en 5 casos, malnutrición en 3 casos (dos de ellos secundaria a enfermedad hepática progresiva en espera de trasplante hepático y otro con fibrosis quística del páncreas, en quienes había fracasado previamente la nutrición enteral) y 5 de los casos respondían a otras causas. Se utilizaron un total de 47 catéteres, con una duración media de 212,5 días, mediana de 120 días (rango: 7 a 930). Mayoritariamente el catéter venoso empleado fue un catéter tunelizado (n = 42), seguido de un reservorio en 3 casos y en 2 casos un catéter venoso central de abordaje periférico (PICC). La tasa de complicaciones para 1.000 días de NPD fue la siguiente: 3,4 para las infecciones relacionadas con el catéter; de 0,1 para las obstrucciones; 0,9 para las roturas y 0,1 extracciones accidentales (fig. 1). Los gérmenes más frecuentes en las infecciones relacionadas con el catéter fueron los *Staphylococcus* coagulasa negativo (47%), seguido de las bacterias Gram negativas (21%), *Staphylococcus aureus* (15%), hongos (9%) y otros en un 9%. Presentaron afectación hepática importante 4 pacientes. En cuanto a la evolución: en 21 episodios los pacientes pudieron prescindir de la NP por conseguir adaptación intestinal, 3 pacientes fallecieron mientras estaban en el programa a causa de su enfermedad de base, 2 recibieron un trasplante intestinal (un paciente afecto de gastrosquisis precisó trasplante multivisceral y otra paciente con un síndrome de intestino ultracorto por un vólvulo un trasplante aislado de intestino) y 5 continúan actualmente con NPD (3 pacientes con un trastorno grave de la motilidad, un paciente afecto de fibrosis quística y con una desnutrición grave refractaria al tratamiento enteral y un paciente con síndrome de intestino corto).

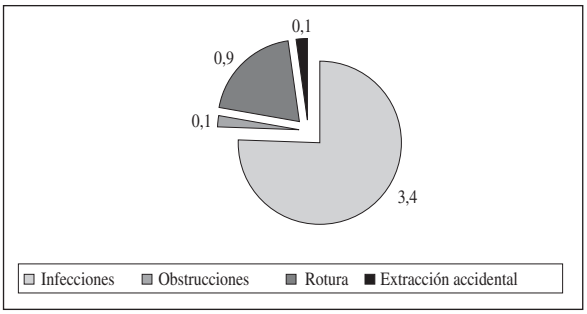


Fig. 1.—Tasa de complicaciones de la NPD en pediatría por 1.000 días de tratamiento.

Discusión

Es difícil conocer con precisión la prevalencia de pacientes con NPD en España[9]. El Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) publica desde su constitución en 1992 registros anuales[10-12]. Se trata de un registro voluntario y, a pesar de su constante implementación, es probable que no recoja todos los casos reales[9]. Esto es todavía más cierto para los pacientes pediátricos, escasamente representados en el registro NADYA. Por otra parte, en España no existe una legislación específica para la NPD, a diferencia de la NED[13]. De ahí el interés de comunicar series de casos aunque procedan de un único centro. Existen, sin embargo, excelentes registros en algunos países europeos (registro BANS, de la *British Association of Parenteral and Enteral Nutrition*, BAPEN)[14] o series amplias de centros de excelencia que pueden servir de comparación[15].

La primera indicación en nuestra serie, al igual que en otras, fue el síndrome de intestino corto (SIC), por lo general relacionado con malformaciones del aparato digestivo o secundarias a enterocolitis necrotizante (ECN). El cuidadoso manejo de la nutrición enteral en el pretérmino y el empleo de leche humana como alimento de elección han contribuido a disminuir de forma significativa la frecuencia de esta última patología en el pretérmino[16]. En ninguno de nuestros pacientes el SIC se debió a ECN. Este hecho contribuye a que no sea el SIC la primera causa de NPD sino que comparta lugar con las alteraciones graves de la motilidad gastrointestinal (4 pacientes con una miopatía visceral y dos con alteración de la motilidad en el seno de una gastrosquisis). Dos pacientes con cáncer recibieron NPD, uno afecto de una histiciotosis X con grave afectación hepática falleció en espera de trasplante hepático y otra paciente que desarrolló un linfoma asociado con la inmunosupresión. Se trataba de una paciente con una fibrosis quística del páncreas que precisó nutrición parenteral por vez primera en el periodo de lactante por una diarrea intratable a causa de un íleo meconial con peritonitis asociada y años más tarde tras recibir un trasplante hepático por una cirrosis, con aparición de linfoma relacionado con la inmunosupresión y efectos secundarios graves de la quimioterapia.

El hecho de que el SIC junto a las alteraciones de la motilidad y la diarrea grave constituyan la mayoría de indicaciones explica que el principal grupo de edad sea el de los lactantes menores de un año de edad.

Algunos centros europeos abogan por el empleo de reservorios subcutáneos o incluso fístulas arteriovenosas para la administración de NPD, lo más frecuente es el empleo de catéteres tunelizados de una luz[17,18]. Sólo más recientemente y en pacientes con NPD de forma transitoria se han utilizados los PICCs. En nuestra corta experiencia la tasa de complicaciones es baja y la aceptación de los pacientes excelente.

Las complicaciones infecciosas en pacientes con NPD continúan siendo las más frecuentes, con tasas sensiblemente superiores a las presentes en series de pacientes adultos[19] y algo superiores a las de centros pediátricos de excelencia[15]. Estas tasas son muy inferiores a las que se presentan en el paciente hospitalizado (37,8 por mil en una revisión de pacientes con nutrición parenteral durante su ingreso hospitalario a lo largo del año 2008)[20]. La etiología de las infecciones relacionadas con el catéter es similar a la reportada en la literatura, con predominio de las infecciones por cocos Gram negativos.

Las pérdidas accidentales y las obstrucciones del catéter, por el contrario, se presentaron en tasas similares a las reportadas en la literatura. No es fácil encontrar la frecuencia de complicaciones mecánicas, en especial roturas de catéter y que ocurrieron 0,9 veces por cada 1.000 días de NPD. En todos los casos pudo resolverse reparando el catéter mediante el dispositivo diseñado para tal fin que proporciona el fabricante, siguiendo la técnica habitual ya descrita[21]. El carácter retrospectivo de la muestra no permitió describir con precisión en cuántos pacientes ocurrió afectación de la función hepática y los cuatro pacientes a los que se hace referencia son aquellos en los que se obtuvo biopsia hepática. En todos ellos se encontró distinto grado de fibrosis llegando a cirrosis en uno de ellos que motivó la indicación de trasplante multivisceral. La afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral es una de las complicaciones más temidas en NP de larga duración, sobre todo en el paciente pediátrico y constituye una de las indicaciones de trasplante hepato-intestinal[22]. El uso de soluciones equilibradas, el empleo precoz de nutrición enteral y oral, y las medidas encaminadas a disminuir el riesgo de infecciones son estrategias bien sustentadas para prevenir su aparición. La modificación de la composición de la NP – bien en cantidad de nutrientes, bien en su calidad, por ejemplo con el uso de soluciones de aceite de pescado- o el empleo de fármacos coleréticos, en especial el ácido ursodeoxicólico, son las herramientas más empleadas una vez desarrollada la afectación hepática, con resultados dispares.

No es posible determinar qué pacientes con un fracaso intestinal permanente se beneficiarían de un trasplante intestinal. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, así como su sociedad equivalente norteamericana han señalado las indicaciones de trasplante intestinal[23,24], aunque persiste la duda para aquellos pacientes con NPD bien tolerada, sin complicaciones mayores ya aceptada por el paciente y sus familiares. En todo caso, sobre todo en las situaciones de SIC, es importante garantizar que se cumplan los extremos anteriores antes de los tres o cuatro años de edad, antes de indicar el trasplante, en espera de conseguir adaptación intestinal[25,26]. Todos los pacientes con SIC excepto uno consiguieron adaptación intestinal, mientras que de los pacientes con alteración grave de la motilidad intestinal sólo lo consiguió

uno, mientras que otro recibió un trasplante multivisceral. Buen pronóstico tuvieron también los pacientes con diarrea grave del lactante y los pacientes en los que se indicó la NPD por otro motivo excepto en los que la enfermedad primaria fue cáncer.

Aunque se trata de una revisión amplia en el tiempo el número de pacientes (y de episodios) acumulados es escaso. Como media dos paciente nuevos se incorporan al programa cada año, lo que añadido a los pacientes que consiguen autonomía intestinal hacen que el número medio anual de pacientes en el programa no supere los cinco o seis. Se necesita, por tanto, una estrategia global de cuidados en pacientes con situaciones de fracaso intestinal. Debe incluir tanto un registro fiable de todos los casos, como un abordaje interdisciplinar donde se consideren tanto los aspectos quirúrgicos como los médicos[27]. Los aspectos económicos no pueden dejarse de lado, aunque las valoraciones de gasto relacionado con la enfermedad y con la técnica son escasas y difíciles de realizar[28]. También debe hacerse una reflexión profunda sobre cuántos programas de estas características deben instaurarse y a quién compete la decisión de ponerlos en marcha.

Referencias

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968; 64: 134-42.
2. Bozzetti F, Staun M, Van Gossum A (eds). Home parenteral nutrition. CABI: Wallingford, UK, 2006.
3. Shils ME. The advent of home parenteral nutrition support. *Ann Rev Nutr* 2010; 30: 1-12.
4. López Bermejo A, Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, León Sanz M, Manzanares López-Manzanares J. Nutrición parenteral domiciliaria: experiencia inicial. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 170-2.
5. Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ, Urruzuno Tellería P, Gomis Muñoz P, León Sanz M. Alternativas terapéuticas en el fracaso intestinal. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 550-4.
6. Pironi L, Hétuterne X, Van Gossum A et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1633-43.
7. Diekema DS, Botkin JR. Clinical report. Forgoing medically provided nutrition and hydration in children. *Pediatrics* 2009; 124: 813-22.
8. Moreno JM, Gomis P, Reyen L, Manzanares J. Nutrición parenteral domiciliaria en Pediatría. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 81-6.
9. Juana Roa J, Wander-Berghe C, Sanz Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. *Nutr Hosp* 2011; 26: 364-8.
10. Moreno Villares JM; Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, León Sanz M, de Cos A, Pedrón C y grupo NADYA. Tendencias en nutrición parenteral domiciliaria en pacientes adultos en España: periodo 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 21: 617-21.
11. Puiggrós C, Gómez-Candela C, Chicharro L, Cuerda C, Virgili N, Martínez C et al; Grupo NADYA-SENPE. Home Parenteral Nutrition (HPN) registry in Spain for the years 2007, 2008 and 2009 (NADYA-SENPE Group)]. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 220-7.
12. Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Moreno JM; grupo NADYA-SENPE. Presentation of the new Spanish home artificial nutrition registry]. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 491-5.
13. RD 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado. Nº 222: 32650-79.
14. www.bapen.org.uk/pdfs/bans_reports/bans_report_10.pdf (consultado el 26 de Julio de 2011)
15. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Révillon Y, Jan D et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (3): 347-53.
16. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (3):145-50.
17. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 365-77.
18. Versleijen MW, Huisman-de Waal GJ, Kock MC, Elferink AJ, van Rossum LG, Feuth T, Willems MC et al. Arteriovenous fistulae as an alternative to central venous catheters for delivery of long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): 1577-84.
19. Crispin A, Thul P, Arnold D, Schild S, Weimann A. Central venous catheter complications during home parenteral nutrition: a prospective pilot study of 481 patients with more than 30,000 catheter days. *Onkologie* 2008; 31: 605-609.
20. Vaquero E, Izquierdo E, Arrizabalaga M, Gómez Peñalba C, Moreno Villares JM. Incidencia de bacteriemia asociada a catéter en niños hospitalizados que reciben nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2011; 26: 236-8.
21. Moreno Villares JM, Valero Zanuy MA, León Sanz M. Complicaciones asociadas al tratamiento en niños con nutrición parenteral domiciliaria. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66: 71-4.
22. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. Nutr Hosp 2008; 23 (Suppl. 2: 25-33.
23. Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Silveira TR, McDiarmid S, Whitington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working group report of the First World Congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Suppl. 2).
24. Intestinal Transplant Association. Disponible en http://intestinaltransplantassociation.com (consultado el 31 de agosto de 2011).
25. Aldana Grisales A, Moreno Villares JM. ¿Hay novedades en el tratamiento del síndrome de intestino corto en el paciente pediátrico? Situación actual. *Acta Pediatr Esp* 2010; 68: 245-51.
26. Pedrón Giner C, Martínez Costa C, Gómez López L, Navas López VM, Redecilla Ferreiro S, Moreno-Villares JM et al. Home parenteral Nutrition in children: procedures, experiences and reflections. *Nutr Hosp* 2010; 25: 705-11.
27. Marshall JK, Gadowsky SL, Childs A, Armstrong D. Economic analysis of home vs hospital-based parenteral nutrition in Ontario, Canada. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (4):266.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):266-269
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Nutrición enteral domiciliaria en España: registro NADYA del año 2010

L. Frías, C. Puiggròs, A. Calañas, C. Cuerda, P. P. García-Luna, E. Camarero, A. Rabassa-Soler, J. A. Irles, M. A. Martínez-Olmos, A. Romero, C. Wanden-Berghe, L. Laborda, A. Vidal, C. Gómez-Candela, M. A. Penacho, A. Pérez de la Cruz, M. Lecha, L. M. Luengo, P. Suárez, D. De Luis, Y. García, R. M. Parés, C. Garde; Grupo NADYA-SENPE

Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Objetivos: **Describir los resultados del registro de nutrición enteral domiciliaria (NED) del grupo NADYA-SENPE del año 2010.**

Material y métodos: **Se recopilaron los datos introducidos en el registro desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2010.**

Resultados: **Se registraron 6.591 pacientes (51% varones) con 6.688 episodios de NED, procedentes de 32 hospitales. La edad media en los menores de 14 años (4%) fue de 1 ± 2 años (m ± DS) y de 69,9 ± 17,8 en los mayores de 14 años. El 76% de los pacientes recibieron la NED por un tiempo superior a 2 años. La patología más prevalente fue la neurológica 42%, seguida de la neoplasia 28% (en su mayoría cáncer de cabeza y cuello 18%). La información referente a la vía de acceso sólo se recogió en 626 casos (9,4%), el 51% de los pacientes utilizaron sonda nasogástrica, 27% gastrostomías, 10% vía oral y 3% yeyunostomías. Sólo 251 episodios finalizaron a lo largo del año, siendo el motivo más frecuente el fallecimiento del paciente en el 57% de los casos y el paso a la alimentación oral en el 14%. El 29% de los pacientes presentaban una actividad limitada y el 39% estaba confinado en cama/sillón. El 68% de los adultos requerían ayuda total o parcial. El suministro del producto se realizó desde el hospital o la farmacia de referencia en el 63% y 34%, respectivamente. El suministro del material fungible se realizó desde el hospital o atención primaria en el 83% y 16%, respectivamente.**

Conclusiones: **Los resultados obtenidos en el registro de NED del año 2010 muestran características muy similares a las recogidas en los años previos en cuanto al número y características de los pacientes registrados. Seguimos encontrando problemas en la recogida de datos relativos a la vía de acceso y finalización de los episodios.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:266-269)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5584

Palabras clave: *Nutrición enteral domiciliaria. Registro. NADYA.*

HOME ENTERAL NUTRITION IN SPAIN: NADYA REGISTRY IN 2010

Abstract

Objective: **To describe the results of the home enteral nutrition (HEN) registry of the NADYA-SENPE group in 2010.**

Material and methods: **We retrieved the data of the patients recorded from January 1st to December 31st 2010.**

Results: **We registered 6,591 patients (51% males) with 6,688 episodes of HEN, from 32 hospitals. Mean age in those younger than 14 yr (4%) was 1 ± 2 yrs (m ± SD) and 69,9 ± 17,8 yrs in those older than 14 yr. The length of HEN was longer than 2 yrs in 76% of the patients. The most frequent underlying disease was neurological disorders 42%, followed by cancer 28% (mostly head and neck cancer 18%). We had information related to the enteral access route in only 626 cases (9,4%), 51% of them used nasogastric tubes, 27% gastrostomies, 10% oral route and 3% jejunostomies. Only 251 episodes were closed during the year, mostly due to patient death 57% and progress to oral diet 14%. The activity level was limited in 29% of the patients and 39% of them were bed- or chair-ridden. Total or partial help was needed by 68% of the patients. The hospitals and the private pharmacies delivered the enteral formula in 63% and 34% of the cases, respectively. The hospitals and the primary care centres delivered the disposables in 83% and16% of the cases, respectively.**

Conclusions: **The results of the 2010 HEN registry are similar to those published in previous years regarding the number and characteristics of the patients. We continue finding problems in the entrance of data referred to the enteral access route and the closing of the episodes.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:266-269)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5584

Key words: *Home enteral nutrition. Registry. NADYA.*

Correspondencia: María Cristina Cuerda Compés.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid. España.
E-mail: mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

Recibido: 29-X-2011.
Aceptado: 2-XI-2011.

Introducción

La nutrición enteral domiciliaria (NED) consiste en la administración de fórmulas definidas en el tubo digestivo (por vía oral o a través de sondas u ostomías) fuera del ámbito hospitalario, lo que supone un beneficio para el paciente y un ahorro para el sistema sanitario.

El uso de la NED ha crecido de forma muy importante en los últimos años, lo que ha contribuido al desarrollo de guías clínicas, registros nacionales y legislación específica en muchos países[1-3].

El grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (NADYA-SENPE) dispone desde 1992 de datos sobre los pacientes tratados con NED en nuestro país[4]. El primer registro de pacientes se creó en 1994 y desde entonces este grupo ha publicado los resultados periódicamente[5-16]. El objetivo de este artículo es describir los resultados del año 2010.

Material y métodos

Se recogen los datos introducidos en el registro de NED del grupo NADYA-SENPE (www.nadya-senpe.com) desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2010 que incluyen pacientes que recibieron ≥ 900 kcal/día de nutrición enteral en forma de dieta químicamente definida por vía oral o por sonda. Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables, representando las más relevantes en tablas y figuras.

Resultados

Entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010 registramos 6591 pacientes (51% varones) con 6.688 episodios de NED, procedentes de 32 hospitales (tabla I). La mayoría de los pacientes procedían de las comunidades autónomas de Cataluña, Andalucía y Madrid. La distribución por edades y sexo se muestra en la figura 1. Sólo el 4% de los pacientes registrados fueron menores de 14 años. La edad media en los menores de 14 años fue de 1 ± 2 años (m ± DS) y de 69,9 ± 17,8 en los mayores de 14 años. La duración del soporte nutricional se muestra en la figura 2. El 76% de los pacientes recibieron la NED por un tiempo superior a los 2 años. La distribución por diagnósticos según las edades se muestra en la figura 3. La patología más prevalerte fue la neurológica 42%, seguida de la neoplasia 28% (en su mayoría cáncer de cabeza y

Tabla I
Distribución geográfica de los registros de NED de NADYA 2010

Comunidad	*Ciudades*	*N.º de centros*	*N.º de pacientes*
Andalucía	Córdoba	1	790
	Granada	1	82
	Málaga	1	2
	Sevilla	2	706*
Asturias	Oviedo	1	4
Canarias	Las Palmas de Gran Canaria	1	21
	Santa Cruz de Tenerife	1	49
Cantabria	Santander	1	1
Castilla la Mancha	Toledo	1	1
Castilla y León	León	1	135
	Ponferrada	1	83
	Valladolid	1	24
Cataluña	Badalona	1	9
	Barcelona	3	2.637**
	Igualada	1	19
	Gerona	1	1
	Lérida	1	101
	Reus	1	328
Extremadura	Badajoz	1	62
Galicia	Santiago de Compostela	2	563***
Madrid	Madrid	3	671****
País Vasco	Bilbao	2	142*****
	San Sebastián	1	12
C. Valenciana	Alcoy	1	144
	Valencia	1	4

*H. Virgen del Rocío 380, H. Valme 326. **H. Vall d'Hebrón 2352, H. San Pablo 212, H. Dos de Mayo 73. ***H. Universitario 334, H. Conxo 229. ****H. Gregorio Marañón 550, H. La Paz 115, H. Clínico 6. *****H. Cruces 139, H. Basurto 3.

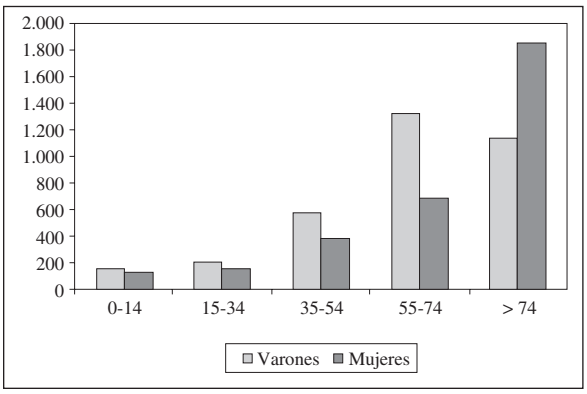


Fig. 1.—Distribución de los pacientes con NED por edad y sexo.

cuello 18%). Entre los menores de 14 años la patología neurológica representó un 11%, neoplasia 3%, enfermedades digestivas 10% (síndrome de malabsorción severa 5%, trastorno de motilidad intestinal 3%, estenosis esofágica no tumoral 2%). Entre los mayores de 14 años la patología neurológica fue el 43%, neoplasia 28%, patología digestiva 5% (malabsorción 3%, trastorno de motilidad intestinal 1%, estenosis esofágica no tumoral 1%). La información referente a la vía de acceso sólo se recogió en 626 casos (9,4%), el 51% de los pacientes utilizaron sonda nasogástrica, 27% gastrostomías, 10% vía oral y 3% yeyunostomías. Sólo 251 episodios finalizaron a lo largo del año, siendo el motivo más frecuente el fallecimiento del paciente en el 57% de los casos y el paso a la alimentación oral en el 14%. Respecto al nivel de actividad la mayoría de los pacientes presentaban una actividad limitada 29%, confinado en cama/sillón 39%, y sólo el 31% era normal. En relación al grado de autonomía, el 42% de los adultos requerían ayuda total, parcial 26% y el 31% eran independientes. El suministro del producto se realizó desde el hospital o la farmacia de referencia en el 63% y 34%, respectivamente. El suministro del material fungible se realizó desde el hospital o atención primaria en el 83% y 16%, respectivamente.

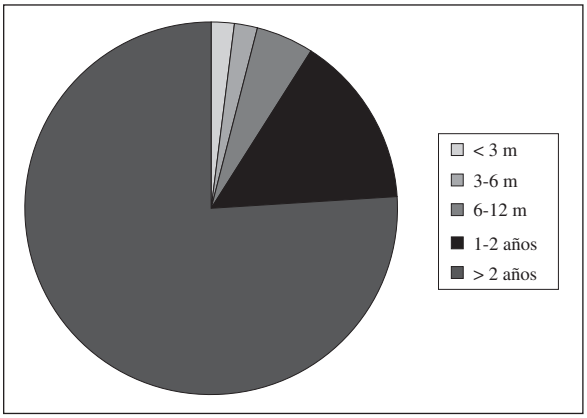


Fig. 2.—Tiempo de duración del soporte nutricional en los pacientes.

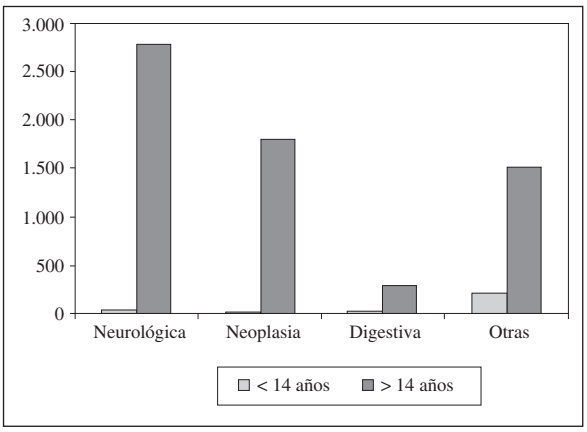


Fig. 3.—Distribución por patologías y edad de los pacientes con NED.

Discusión

Los resultados obtenidos en el registro de NED del año 2010 muestran características muy similares a las recogidas en los años previos[17]. El número de pacientes registrados es muy similar al del año 2009[16], con un claro predominio de la patología neurológica y una edad media de los adultos alrededor de los 70 años, con una actividad física y autonomía limitadas.

Al tratarse de un registro voluntario y no remunerado los datos recogidos no reflejan la totalidad de la prescripción de la NED en nuestro país, por lo que no sirve para el cálculo de prevalencia de uso de este tipo de soporte nutricional domiciliario. No obstante, sí refleja el incremento en la utilización de este tratamiento ya que desde el año 1992 hemos visto cómo el número de pacientes registrados se ha multiplicado por 10 y el de centros participantes por 2[17]. Utilizando como abordaje de cálculo de utilización de NED el concepto de dosis diaria definida (DDD), y con los datos suministrados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía el grupo de Olveira et al han publicado recientemente un artículo sobre el incremento de la prescripción de este tratamiento en dicha comunidad autónoma[18]. En dicho artículo se estima que el crecimiento de la NED en Andalucía ha pasado de 66,42 casos/10^6 habitantes/día (incluyendo NE oral, NE por sonda, espesantes y módulos) en el año 2000 a 1.315,36 casos/10^6/año. Este incremento se debe fundamentalmente al aumento de la utilización de NE oral que ha pasado de 27,33 casos/10^6/día en el año 2000 (41,1% de la NED) a 917,77 casos/10^6/día en el 2007 (69,8%), mientras que la NE por sonda ha pasado de 36,09 casos/10^6/día (54,3% de la NED) en el 2000 a 221,66 casos/10^6/día (16,8%) en el 2007.

Un dato a señalar en nuestro registro es la baja inclusión de pacientes en edad pediátrica, ya que en la actualidad las únicas unidades de nutrición que incluyen datos de niños en el mismo son aquellas unidades mixtas de adultos y niños. Ello se debe a que en el año 2003 se creó el registro NEPAD (Nutrición Enteral Pediá-

trica Ambulatoria y Domiciliaria) en el que entre el año 2003-2007 se han recogido datos de 529 pacientes pediátricos[19].

Otra limitación a tener en cuenta en todos los registros son los errores de cumplimentación que pueden falsear la información. Desde el cambio del registro en el año 2005 hemos detectado errores en la cumplimentación de la vía de acceso y en la finalización de los episodios, lo que falsea el tiempo de duración del soporte nutricional[2]. En el registro del año 2010 la vía de acceso sólo se rellenó en el 10% de los casos. Por otro lado, el descenso en la utilización de la vía de administración oral, 10% actual frente al 64% en el año 2007, no es reflejo de la realidad sino de una tendencia de los grupos participantes en el registro a dejar de incluir en el mismo los pacientes que reciben NE por esta vía debido a la sobrecarga de trabajo que ello supone, priorizando la recogida de datos de los pacientes que reciben la NE a través de sondas/ ostomías. Recientemente el grupo de estandarización de la SENPE ha publicado un documento de consenso sobre la utilización de los diferentes accesos de NE en Pediatría, que sirve también a los pacientes con NED (20). En él se contempla la gastrostomía como vía de acceso de elección para pacientes pediátricos con NE a largo plazo (> 8-12 semanas). Estos mismos criterios son aplicables a los pacientes adultos ofreciendo buenos resultados en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida de los pacientes[21].

Agradecimientos

A todos los componentes del grupo NADYA-SENPE por su inestimable colaboración en la recogida de datos y a B Braun por su ayuda en el mantenimiento del registro.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008
2. Cuerda C, Parón L, Planas M, Gómez Candela C, Moreno JM y grupo NADYA-SENPE. Presentación del nuevo registro español de pacientes con nutrición artificial domiciliaria. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 491-5.
3. Moreno JM, Shaffer J, Staun M, Hebuterne X, Bozzetti F, Pertkiewicz M et al. Survey on legislation and funding of home artificial nutrition in different European countries. *Clin Nutr* 2001; 20 (2): 117-23.
4. Gómez Candela C, De Cos AI, Vázquez C, Celaya S, García Luna PP, Pérez de la Cruz A et al. Grupo de trabajo nacional en nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria. NADYA. *Nutr Hosp* 1995; 10 (5): 258-63.
5. Gómez Candela C, De Cos AI y grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1994. Grupo NADYA. *Nutr Hosp* 1997; 12 (1): 20-7.
6. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Celador A et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1995. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1998; 13 (3): 144-52.
7. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Carrera JA et al. Nutrición artificial domiciliaria. Informe anual 1996. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1999; 14 (4): 145-52.
8. Gómez Candela C, De Cos AI, Iglesias C, Planas M, Castella M, García Luna PP et al. Nutrición enteral domiciliaria. Informe anual 1999. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2002; 17 (1): 28-33.
9. Planas M, Castella M, García Luna PP, Chamorro J, Gómez Candela C, Carbonell MD, et al. Nutrición enteral domicialiaria (NED): Registro nacional del año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18 (1): 24-8.
10. Planas M, Castella M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Camarero E et al. Nutrición enteral domiciliaria (NED): registro nacional 2001. *Nutr Hosp* 2004; 19 (3): 145-9.
11. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Chamorro J, Zamarrón I, Parés RM et al. Registro nacional de la nutrición enteral domiciliaria del año 2002. *Nutr Hosp* 2004; 19 (3): 145-9.
12. Planas M, Lecha M, García Luna PP, Parés RM, Chamorro J, Martí E et al. Grupo de trabajo NADYA-SENPE. Registro nacional de la nutrición enteral domicilliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 71-4.
13. Cuerda C, Chicharro ML, Frías L, García Luna PP, Cardona D, Camarero E et al. Registro de la nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2008; 23 (2): 95-9.
14. Luengo LM, Chicharro ML, Cuerda C, García Luna PP, Rabassa A, Romero A et al. Registro de nutrición enteral domiciliaria en España en el año 2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (6): 655-60.
15. Pedrón-Giner C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Irles JA et al. Registro del grupo NADYA-SENPE de Nutrición Enteral Domiciliaria en España en el año 2008. *Nutr Hosp*. 2010; 25 (5): 725-9.
16. Wanden-Berghe C, Puiggrós C, Calañas A, Cuerda C, García-Luna PP, Rabassa-Soler A et al. Registro español de nutrición enteral domiciliaria del año 2009; Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 959-63.
17. Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, Luengo LM and the NADYA-SENPE group. Trends in home enteral nutrition in Spain; analysis of the NADYA registry 1992-2007. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 347-53.
18. Olveira G, Tapia MJ, Colomo N, Muñoz A, Gonzalo M, Soriguer FC. Usefulness of the daily defined dose method to estimate trends in the consumption, costs and prevalence of the use of HEN. *Clin Nutr* 2009; 28: 285-90.
19. Gómez-López L, Martínez-Costa C, Pedrón-Giner C, Calderón-Garrido C, Navas-López VM, Martínez-Zazo A et al. Current status of pediatric home enteral nutrition in Spain: The importante of the NEPAD register. *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 810-3.
20. SENPE's standardization group: Pedrón-Giner C, Martínez-Costa C, Navas-López VM, Gómez-López L, Redecillas-Ferrero S, Moreno-Villares JM et al. Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/ SEGHNP/ANECIPN/SECP. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 1-15.
21. Wanden-Berghe C, Muñoz J, Cantó C, Domenech MD, Reyes MD, Pérez Moya C et al. Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG). Diez años de experiencia. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 949-53.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):270-275
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Changes of somatotype in high school students, V region, Chile: 1985-2010

P. Lizana Arce[1], A. Almagiâ Flores[1], C. Simpson Lelievre[2], D. Ivanovic Marincovic[3], O. Binvignat Gutiérrez[4] and F. Berral de la Rosa[5]

[1]Laboratorio de Antropología Física y Anatomía Humana. Laboratorio de Técnicas Anatómicas. Instituto de Biología. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Chile. [2]Instituto de Estadística. Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Chile. [3]Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile. Chile. [4]Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Chile. [5]Departamento de Deporte e Informática. Universidad Pablo de Olavide (UPO). Sevilla. Spain.

Abstract

Objective: **To determine the trend of high school students from Valparaíso Chile by means of an anthropometrical somatotype**

Material and methods: **two samples of students during the years 1984-1985 (86 men and 71 women) and 2009-2010 (77 men and 86 women) between 15 and 18 years of age have been studied. Somatotype was estimated by the Heath-Carter anthropometric method.**

Results: **significant differences were found in all the variables of the somatotype during the periods studied ($p < 0.01$), except for height ($p = 0.176$) and humeral breadth in women ($p = 0.067$). Important distinctions were also found in the endomorphic, mesomorphic and ectomorphic components ($p < 0.01$). Men measurements registered remarkable differences in all the variables ($p < 0.01$), with the exception of weight ($p = 0.156$), calf breadth ($p = 0.906$) and arm breadth in contraction ($p = 0.284$). Measurement results of endomorphic ($p<0.01$), ectomorphic ($p < 0.01$) and mesomorfic components ($p < 0.05$) revealed considerable differences.**

During the period 1984-1985, men classified as balanced mesomorph 2.7-4.8-3.1 which switched to mesomorph-endomorph 3.8-4.3-2.5 in the period 2009-2010. And the population of women in the 1984-1985 period is classified as mesomorph-endomorph 4.2-4.7-2.1 and changes to a mesomorphic-endomorph biotype 6.6-4.1-1.3 in the 2009-2010.

Conclusions: **the somatotype of the adolescent population, especially women in Valparaiso, Chile has changed to a predominant endomorphic biotype, and its mesomorphic component has decreased. A high relative adiposity contributes to increase the probability for these people to suffer non-transmissible chronic diseases and cardiovascular issues.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:270-275)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5500

Key words: *Somatotype. Anthropometry. Adolescents. Endomorphy.*

Correspondence: Pablo Lizana Arce.
Laboratorio de Antropología Física y Anatomía Humana.
Laboratorio de Técnicas Anatómicas.
Instituto de Biología.
Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.
2373223 Valparaíso. Chile.
E-mail: pablo.lizana@ucv.cl

Recibido: 13-VI-2011.
1.ª Revisión: 21-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

DESPLAZAMIENTO DEL SOMATOTIPO DE ESTUDIANTES DE ENSEÑANZA SECUNDARIA, V REGIÓN, CHILE: 1985-2010

Resumen

Objetivo: **Determinar la tendencia de una población de estudiantes de educación secundaria de Valparaíso, Chile a través del somatotipo.**

Material y métodos: **Se han estudiado dos muestras de estudiantes durante los períodos 1984-1985 (hombres 86 y mujeres 71) y 2009-2010 (hombres 77 y mujeres 86) de 15 a 18 años. Se registraron los datos antropométricos para evaluar el somatotipo antropométrico de Heath-Carter.**

Resultados: **Para todas las variables del somatotipo de Heath-Carter se encontraron diferencias significativas entre los períodos estudiados ($p < 0,01$) excepto para talla ($p = 0,176$) y diámetro humeral ($p = 0,067$) en mujeres, para los componentes endomorfo, mesomorfo y ectomorfo también se registran diferencias significativas ($p < 0,01$). En hombres, se registran diferencias significativas para todas las variables ($p < 0,01$) con excepción de peso ($p = 0,156$), perímetro de pierna ($p=906$) y perímetro de brazo en contracción ($p = 0,284$). También se observan diferencias significativas en los componentes endomorfo ($p < 0,01$), ectomorfo ($p < 0,01$) y mesomorfo ($p < 0,05$). La población de mujeres del periodo 1984-1985 se clasifica como endomorfo-mesomorfo 4,2-4,7-2,1 y cambia a un perfil endo-mesomórfico 6,6-4,1-1,3 en el 2009-2010. En los hombres en el periodo 1984-1985 se clasifica como mesomorfismo balaceado 2,7-4,8-3,1 y cambia a un endomorfo-mesomorfo 3,8-4,3-2,5 en el periodo 2009-2010.**

Conclusiones: **El somatotipo de la población de adolescentes de Valparaíso, Chile se ha desplazado hacia un biotipo predominantemente endomorfo sobre todo en mujeres y ha disminuido su componente mesomórfico. Este perfil con una alta adiposidad relativa contribuye a aumentar las probabilidades de que esta población sufra enfermedades crónicas no transmisibles y cardiovasculares.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:270-275)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5500

Palabras clave: *Somatotipo. Antropometría. Adolescentes. Endomorfía.*

Introduction

The somatotype corresponds to the estimation of the corporeal shape and its composition, which is expressed in three numbers that correspond to the components obtained during the embryological development: endoderm, mesomoderm and ectoderm, altogether corresponding to the morphological characteristics of the subject as a whole.[1]

The somatotype has proven to be closely related to the physical condition and the identification of the physical characteristics of athletes[2,3] with health risk factors,[4,5] as well as the body composition.[6] Moreover, many investigators have recognized the value of the somatotype characteristics in population from developing countries: maturity, and sexual dimorphism.[7-11]

The objective of this study is to determine the tendency that the somatotype of the adolescent population between 15 and 18 years of age from the V region of Valparaíso, Chile has followed, contributing with a precedent in the country, since there are no existing studies of a somatotype monitoring in students, whereas internationally, a high value in the comprehension of the effects of their changes in terms of diet, growth, development, physical exercise and diseases has been given.[12,13]

Subjects and methods

Two transversal and random samples from both genders have been taken in the periods of 1984-1985 and 2009-2010. The population comprehends 15 to 18-year-old students from 1st to 4th grade of High school. The participants belonged to the cities of Valparaíso, Viña del Mar and Concón, V region, Chile and were registered in different schools of those cities. Parents, students and the schools consents had to be signed, which had been previously approved by the Committee on Ethics of the Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile, according to the policies of the Declaration of Helsinki.[14]

In order to register the athropometrical somatotype by Heath-Carter [12]data of height, body weight, skinfold thickness, triceps skin, subscapular, subspinal and calf breadth, as well as the humeral and femoral biepicondylar breadth, flexed arm and maximum tension breadth, and maximum calf breadth was collected, through standardized procedures.[12,15,16]

Weight was registered with precision scales (SECA™) of 100 grams sensibility. Height was registered using a stadiometer (SECA™) of 0.1 cm sensibility. Breadths were taken with a flexible and inextensible metric tape (Lufkin™). Girths were evaluated through a small sliding caliper Campbell 10 and the skinfolds with a Slim Guide caliper (both from the anthropometrical Gaucho pro kit with Rosscraft license).

Evaluations were made in bipedestation, barefooted and in light clothes. All measurements were taken three times, having the average of them as a final result.

The study was made in the educational institutions during the morning. Anthropometric measurements were taken at the right hemibody and were assessed by the first (PL) and second authors (AA) of the present study.

The somatotype calculation comprehends: a) somatotype mean, b) the three components of somatotype (endomorphy, ectomorphy, and mesomorphy) and c) the somatotype attitudinal mean (SAM), which is the average of the distance of individual somatotypes about their mean somatotype in three dimensions and a measure of

Table I
Variables of the anthropometrical somatotype per gender 1984-1985/2009-2010

	1984-1985				*2009-2010*			
	Female		*Male*		*Female*		*Male*	
	Mean	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*
Variable								
Height(cm)	158.35	6.09	172.36§	6.34	159.66	5.96	170.00§	6.28
Weight(kg)	54.34	6.28	64.00§	9.16	62.55	10.44	66.62*	14.03
Skinfold								
Triceps(mm)	12.26	6.09	8.00§	3.93	26.19	6.44	15.27§	7.81
Subescapular(mm)	13.34	4.79	11.54 NS	9.74	21.84	7.91	13.54§	8.74
Supraspinale(mm)	12.65	4.12	14.29§	4.43	18.47	7.38	10.94§	6.49
Medial calf(mm)	11.37	5.79	8.07‡	5.97	22.84	7.60	12.65§	7.33
Diameters								
Humerus(cm)	5.94	0.44	6.77§	0.45	5.82	0.38	6.56§	0.36
Femur(cm)	9.61	0.87	9.94†	0.48	9.01	0.51	9.57§	0.58
Perimeters								
Upper arm tensed(cm)	26.66	2.13	29.64§	2.55	27.91	2.82	29.20†	2.65
Calf(cm)	34.26	2.65	35.76§	2.30	35.64	3.33	35.71 NS	2.89

SD: Standard deviation; *$p < 0.05$; †$p < 0.01$; ‡$p < 0.001$; §$p<0.0001$; NS: No significance.

Table II
Descriptive statistics in somatotype components of the female-male, 1984-1985

	N	Endomorphy		Mesomorphy		Ectomorphy		Components		SAM	SD
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	X	Y		
					Female						
Age (yrs)											
15	15	4.62	0.98	5.03	0.99	1.82	1.02	-2.80	3.62	2.08	1.03
16	23	3.57	1.29	4.47	1.60	2.69	1.43	-0.88	2.67	2.97	1.43
17	22	4.31	1.30	4.92	1.45	1.95	1.02	-2.35	3.57	2.43	1.47
18	11	4.42	0.95	4.52	1.20	1.89	0.76	-2.53	2.72	1.96	0.87
Mean	71	4.23	1.13	4.73	1.31	2.09	1.06	-2.14	3.15		
					Male						
Age (yrs)											
15	17	2.73	0.83	4.67	1.21	3.35	1.32	0.62	3.25	1.91	1.22
16	29	2.49	1.13	4.85	1.08	3.00	1.10	0.51	4.21	2.26	1.04
17	24	2.49	1.18	4.53	1.38	3.27	1.41	0.78	3.30	2.33	1.63
18	16	3.26	1.63	4.97	1.23	2.76	1.18	-0.50	3.92	2.61	2.18
Mean	86	2.74	1.19	4.75	1.23	3.10	1.25	0.35	3.67		

SD: Standard deviation; SAM: Somatotype attitudinal mean.

their scatter or dispersion. The higher the value of the SAM, the lower is the homogeneity of the group. Variations are defined as high (SAM ≥ 1.0), moderate (SAM between 0.80-0.99) and low (SAM ≤ 0.79).[12]

A somatochart was used to present the samples studied and thirteen categories established by Carter 1980 were applied for the age distribution. The samples were simplified into four categories (endomorphy, mesomorphy, endomorphy and central) so as to be compared.

The statistical analysis was carried out with the program Medcalc 11.6.1.0 for Windows and SPSS program version 15.00 for Windows XP 2002. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results

In table I, the ten anthropometrical variables of the Heath-Carter anthropometrical somatotype are registered. When comparing these variables according to gender in each period, important differences are found between the years 1984-1985 in all variables, except for the subscapular skin fold thickness ($p = 0.158$), and during the years 2009-2010 only the maximum calf breadth reaches a significant difference ($p = 0.881$). When comparing the anthropometrical somatotype variables between periods (1984-1985 *vs* 2009-2010) in women, all of them, excepting height ($p = 0.176$) and

Table III
Descriptive statistics in somatotype components of the female-male, 2009-2010

	N	Endomorphy		Mesomorphy		Ectomorphy		Components		SAM	SD
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	X	Y		
					Female						
Age (yrs)											
15	19	6.44	1.72	4.00	1.19	1.59	1.16	-4.85	-0.03	2.92	1.65
16	30	6.67	1.41	4.21	1.33	1.32	1.04	-5.35	0.43	2.53	1.50
17	29	6.67	1.44	4.03	1.10	1.28	0.89	-5.39	0.12	2.35	1.60
18	8	6.72	1.83	4.33	1.71	1.26	1.44	-5.45	0.69	3.35	1.53
Mean	86	6.62	1.60	4.14	1.33	1.36	1.13	-5.26	0.30		
					Male						
Age (yrs)											
15	21	3.47	1.14	4.51	1.12	2.68	1.01	-0.79	2.87	2.37	1.86
16	27	4.02	1.91	4.36	1.00	2.34	1.27	-1.68	2.37	3.13	2.07
17	22	3.94	1.89	4.29	1.00	2.41	1.42	-1.54	1.11	3.01	2.07
18	7	4.06	2.51	4.20	1.40	2.40	1.62	-1.66	1.94	3.46	3.11
Mean	77	3.87	1.86	4.34	1.13	2.45	1.33	-1.42	2.35		

SD: Standard deviation; SAM: Somatotype attitudinal mean.

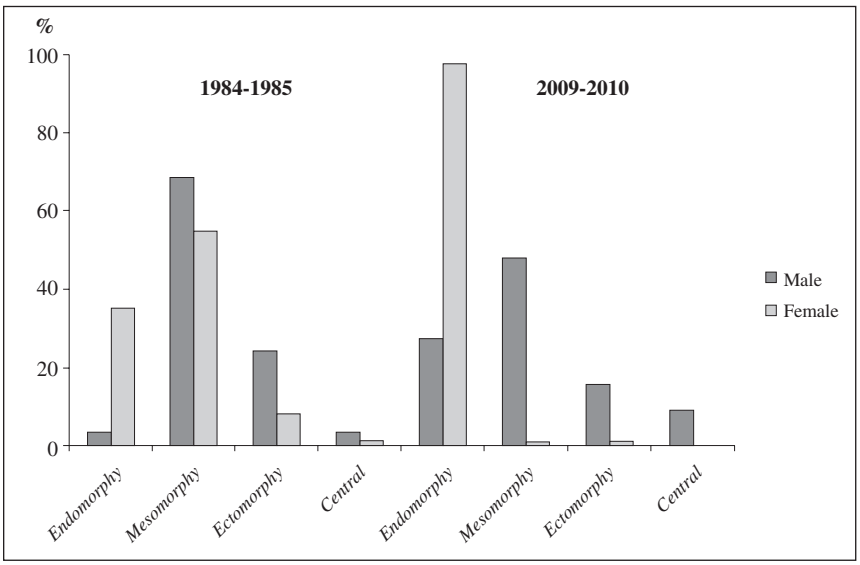


Fig. 1.—Percentage distribution of the somatotypes by category of the samples 1984-1985/2009-2010 per gender.

humeral breadth (p = 0.067), show considerable differences. In men, meaningful disparity is found in all variables, except for weight (p = 0.906), maximum calf breadth (p = 0.906) and upper arm girth (p = 0.284). The SAM studied per gender in both periods shows high variations (all of them over 1.0), which indicates a low homogeneity in the group.

In tables II and III the somatotypes are presented (endomorphic, ectomorphic and mesomorphic components, X & Y and SAM) of the 1984-1985 and 2009-2010 samples respectively of men and women. When classifying the people according to the categories established by Carter,[1] the women sample of period 1984-1985 features a endomorphic-mesomorphic profile, and in the period 2009-2010 changes to a mesomorphic-endomorph (endomorphy is dominant and mesomorphy is greater than ectomorphy) biotype, both without age distinction. In men, the individuals studied during the period 1984-1985 were classified as balanced mesomorph. Nevertheless, differences were discovered in terms of age: 15, 16 and 17 year-old men are ectomorphic-mesomorph, and at the age of 18 they become balanced mesomorph, whereas the individuals from the 2009-2010 sample present an mesomorph-endomorphprofile (endomorphy and mesomorphy are equal or do not differ by more than one-half unit), excepting the 15-year-old individuals whose profile was categorized asendomorphic-mesomorph. After comparisons between periods and gender were made, significant differences were found in women for the endomorphic, mesomorphic and ectomorphic components (p < 0.01). In men, important differences were also observed in the three components: endomorphic (p < 0.01), ectomorphic (p < 0.01) and mesomorphic (p < 0.05). After comparing the endomorphic, mesomorphic and endmorphic components between genders in the period 1984-1985, only the second component (mesomorphism) does not show an important difference (p = 0.946), which continues to be a fact in the period 2009-2010 (p = 0.172).

In figure 1, the 13 categories established by Carter were divided in four groups (ectomorphism, mesomorphism, endomorphism and central),[1] in which important differences can be found in terms of the percentage distribution per category (Chi-square: p < 0,001), per gender in the same period and in different periods. Figure 2 shows a somatochart, the mean somatopoints per age, gender and studied sample.

Discussion

Significant changes have been detected in the somatotype of men and women studied, where a high increase in the endomorphic component has been observed as regards women, going from 4.22 to 6.62 this increase in a component related to the adipose tissue had already been shown by the group through the percentage of body fat with the equations established by Slaughter. [18]The concordance between the somatotype and the body composition had already been observed.[6] The tendency towards a greater relative adiposity was also registered in other demographies[19,20,21] throughout the BMI (body mass index), including Chile.[22] However, there are no studies of the somatotopic trend in the Chilean population, in spite of the fact that the somatotopic characteristics in developing countries are known, as well as their sexual dimorphism.[10,11,13,17]

In the first sample studied, the classification of men was predominantly mesomorphic, with a second ectomorphic component. Regarding this particular issue, Toro and collaborators had already described somatotypes for men, with a tendency towards ectomorphic-mesomorph.[7] A detailed description of the relationship between somatotype and age was given by the same

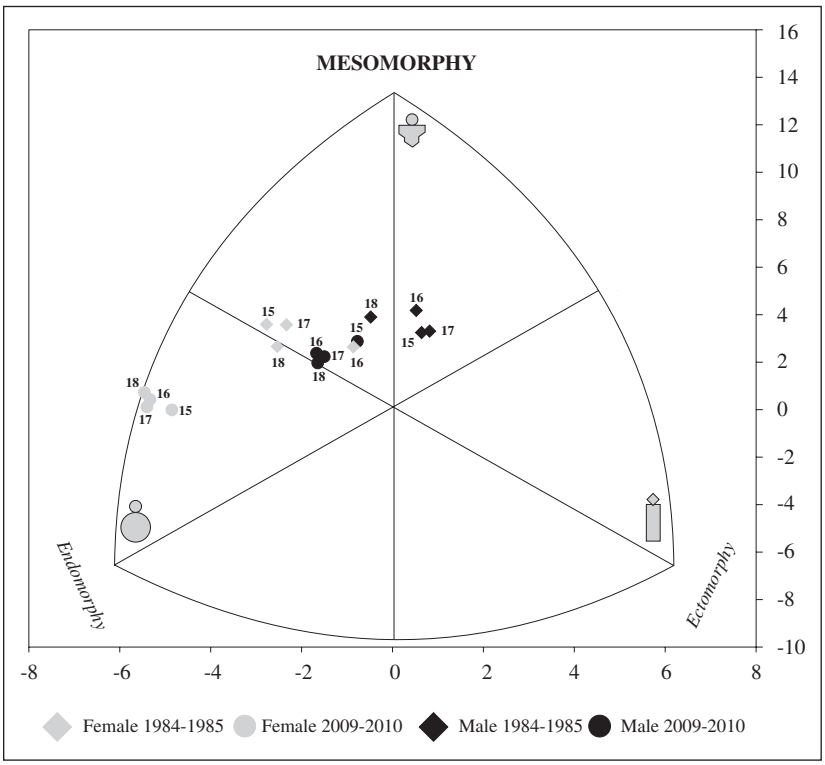


Fig. 2.—Distribution of the mean somatopoints by age, represented in a somatochart of the 1984-1985/2009-2010 samples per gender.

investigators, who discovered that,a tendency to mesomorph-ectomorph in the groups between 13 and 21 of age.[23] In the previous years of the sample registration, a trend towards the mesomorphic and ectomorphic components was being shown in male students. Whereas in women between 15 and 18 years of age an average somatotype 4.8-3.9-1.8 was registered, which evidences that in years previous to 1984-1985 the female biotype is endomorphic, followed by a mesomorphic component.[7]

In comparison to the study with populations such as the one from Londrina, Brasil (1983) where somatotypes of 4.0-3.8-2.3 and 4.0-3.4-2.6 in ages from 15.5 to 16.4 were recorded, as well as studies in Caracas, Venezuela (1985) where individuals between 15.3 and 21.3 years of age present a somatotype of 4.5-4.0-1.9, the Chilean female sample from 1984-1985 leans towards the average between the Venezuelan and the Brasilian in the endomorphic component. However, a slight rise in the ectomorphic component and a higher one in the mesomorphic component are found. 15.5-year-old Brazilian men show a somatotype of 2.1-3.7-3.5 and at the age of 16.4 of 2.2-4-0-3.3, whereas their Venezuelan peers between 15.3 and 21.3 years old present a biotype 2.7-4.4-3.0, [12]which represents a similarity in both countries with the Chilean students from the 1984-1985 sample. Even so, a higher mesomorphic component in Chilean students was found. By the year 1996, somatotypes of students from Valparaíso between 6 and 23 years of age were registered by Almagià and collaborators, determining that the endomorphic component is constant in both sexes, although higher in women. This endomorphy in women is twice higher than in men, and it increases even more over the age of 14.[9] A slight rise of 0.23 somatotopic units (US) in women is found in this study, in comparison to the 1984-1985 sample, where a tendency towards adiposity of this population starts to be evident. This sexual dimorphism is also found in other populations between 4 and 14 years of age, in which mesomorphism is predominant in men and endomorphism in women.[8] In the foothills of Temuco, Chile, an endomorphic tendency (5.6) was found in 15-year-old women,[24] component which in women of the same age from years 2009-2010 was exceeded by 0.84US. In men, a mesomorphic biotype was registered, similar to the individuals studied in this research (mesomorphy: 4.51).

If the average somatotypes of 15 to 17-year-old students from the present sample and the Bulgarian population are contrasted, a very similar mesomorphic component, but a higher endomorphic component are observed: 2.7US over in women and 1.62US over in men.[11]

Interestingly, in Temuco, Chile, the somatotypes of overweight and obese students between 16 and 18 years old were registered by Silva and collaborators[25] the results show the following: men 7.4-4.0-0.6; women 8.1-4.1-0.4, which exceeds 3.53US in men from the 2009-2010 sample. Nevertheless, the group of women has only 1.48 US difference, which confirms a sexual dimorphism as a high adiposity in adolescents. This results corroborate that the problem of overweight and obesity in Chile represents a serious issue in public health[19,26] mainly due to the changes in the population's lifestyles, such as the one into a "occidental diet", pre-

dominantly associated with fast food and a reduction of physical activity,[27] which leads to a drop in the mesomorphic component related to the musculature within time, and a tendency to an increase in the endomorphic component, mainly in women. This high adiposity-type of profile contributes to raise the probabilities for the population to suffer non-transmissible, chronic and cardiovascular issues, which may appear in adult life.[28, 29]

Acknowledgements

The authors are very grateful to the Dirección de Investigación, Vice-rectoría de Investigación y Estudios Avanzados and the Instituto de Biología of the Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile, for their constant support.

Supported by Grant SA10I20005 from the Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS de CONICYT).

References

1. Carter L. Somatotipo. In: Norton K, Olds T. Antropometrica. Ed. Southwood Press, Marrickville. Sidney, 1996.
2. Carlson BR, Carter JE, Patterson P, Petti K, Orfanos SM, Noffal GJ. Physique and motor performance characteristics of US national rugby players. *J Sports Sci* 1994; 12 (4): 403-12.
3. Carter JE, Ackland TR, Kerr DA, Stapff AB. Somatotype and size of elite female basketball players. *J Sports Sci* 2005; 23 (10): 1057-63.
4. Makgae PJ, Monyeki KD, Brits SJ, Kemper HC, Mashita J. Somatotype and blood pressure of rural South African children aged 6-13 years: Ellisras longitudinal growth and health study. *Ann Hum Biol* 2007; 34 (2): 240-51.
5. Baltadjiev AG, Baltadjiev GA, Kaleva NN. Somatotypological characteristics of children with type 1 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51 (4): 29-33.
6. Slaughter MH, Lohman TG. Relationship of body composition to somatotype. *Am J PhysAnthrop* 1976; 44: 237-244.
7. Toro T, Arenas G, Almagià A. Caracterización somatotopica de jóvenes estudiantes de Valparaíso. *An Anat Nor* 1983; 1: 100-106.
8. Marrodan MD. Somatotypes in Spanish children. *Int J Anthropol* 1991; 6: 257-265.
9. Almagià A, Toro T, Binvignat OG, Cabrera E, Marinao A. Aproximación al perfil morfoestructural y dimorfismo sexual de jóvenes de ambos sexos de 6 a 23 años de edad caracterizados por el somatotipo. *Rev Chil Anat* 1996; 14 (2): 189-197.
10. Gómez JR, Berral CJ, Viana B, Leiva A, Ibnziaten A, Berral FJ. Un estudio de somatotipo en adolescentes de 10 a 14 años. *Medicina del Ejercicio* 2002; 1-2: 22-34.
11. Mladenova S, Nikolova M, Andreenko E, Boyadjiev D. Somatotypological characterization of Bulgarian children and adolescents (Smolyan region). *Coll Antropol* 2010; 34 (3): 963-71.
12. Carter L, Heath BH. Somatotyping: Development and applications. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1990.
13. Ventrella AR, Semproli S, Jürimäe J, Toselli S, Claessens AL, Jürimäe T, Brasili P. Somatotype in 6-11-year-old Italian and Estonian schoolchildren. *Homo* 2008; 59 (5): 383-96.
14. The World Medical Association.Human experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association.Declaration of Helsinki. *BMJ* 1964; 2 (5402): 177.
15. Norton K, Olds T. Anthropometrica. Ed. Southwood Press Marrickville. Sidney 1996.
16. Sirvent J, Garrido R. Valoración antropométrica de la composición corporal. Ed. Universidad de Alicante. 2009.
17. Carter J, Mirwald RL, Heath-Roll BH, Bailey DA. Somatotypes of 7-to 16-year-old boys in Saskatchewan, Canada. *Am J Human Biol* 1997; 9: 257-72.
18. Lizana PJ,Almagià A, Simpson C, Binvignat OG, Ivanovic DM, Berral De La Rosa F. Aproximación a la tendencia secular del estado nutricional y composición corporal en escolares de enseñanza secundaria, V Región, Chile: 1985-2010. *Int J Morphol* 2011; 29 (2): 473-478.
19. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; (Suppl. 1): 4-104.
20. Singhal N, Misra A, Shah P, Rastogi K, Vikram NK. Secular trends in obesity, regional adiposity and metabolic parameters among Asian Indian adolescents in north India: a comparative data analysis of two selective samples 5 years apart (2003, 2008). *Ann Nutr Metab* 2010; 56 (3): 176-81.
21. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López PA, Alvarez Ferre J, Padilla López CA, González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesity in a schoolchildrenpopulationfrom Granada: assessment of theefficacy of aneducationalintervention. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 636-41.
22. Burrows R, Ceballos X, Burgueño M, Muzzo S. Tendencia del desarrollo puberal en escolares de la Región Metropolitana de Chile: Menor edad de presentación, mayor duración y dimorfismo sexual en la estatura. *Rev Méd Chil* 2010; 138 (1): 61-7.
23. Toro T, Arenas G, Almagià A. Relación entre somatotipo y edad en estudiantes secundarios varones de Valparaíso. *An Anat Nor* 1983; 1: 107-108.
24. Silva H, Collipal E, Martinez C, Bruneau J. Evaluación de los componentes del somatotipo e índice de masa corporal en escolares del sector precordillerano de la IX Región, Chile. *Int J Morphol* 2005; 23 (2): 195-199.
25. Silva H, Collipal E, Martínez C, Torres I. Análisis del IMC y Somatotipo en una Muestra de Adolescentes con Sobrepeso y Obesidad en Temuco-Chile. *Int J Morphol* 2008; 26 (3): 707-711.
26. Rodríguez L, Pizarro T. Situación nutricional del escolar y adolescente en Chile. *Rev chilpediatr* 2006; 77 (1): 70-80.
27. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr* 2002; 5 (1A): 123-128.
28. Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998; 128 (2 Suppl.): 411S-414S.
29. Carrascosa A. Obesidad durante la infancia y adolescencia. Una pandemia que demanda nuestra atención. *Med Clin (Barc)* 2006; 18: 693-4.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):276-280
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en pacientes hipertensos

J. L. Pérez-Castrillón[1,2], D. De Luis[2], L. Inglada[1], J. M. Olmos Martínez[3], F. Pinacho[4], R. Conde[2], M. González-Sagrado[2] y A. Dueñas-Laita[4]

[1]Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Hortega. [2]Institute of Endocrinology. Universidad de Valladolid. [3]Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. [4]Servicio de Toxicología Clínica. Hospital Rio Hortega. España.

Resumen

Introducción: **El telmisartan es un ARA II con unas características propias que nos permite obtener unos beneficios adicionales. Además de bloquear el receptor I de la angiotensina II, va actuar a través de receptores nucleares claves como el receptor PPAR gamma. Por otra parte, PPARgamma interviene en el control del remodelado óseo aunque con resultados no concordantes. El objetivo del presente estudio es valorar el efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en población hipertensa.**

Pacientes y métodos: **Se evaluaron pacientes 31 hipertensos de edad superior a 45 años sin otras patologías asociadas. La dosis de telmisartan fue de 80 mg/24 h y el periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Como grupo control empleamos una cohorte histórica de pacientes tratados previamente con IECA (enalapril-20 mg/24 h-o quinapril-40 mg/24 horas). Se determinaron los siguientes parámetros P1NP, β-CTX, 25OHD y PTH, adiponectina , osteocalcina , insulina y HOMA.**

Resultados: **Los pacientes tratados con Telmisartan descienden los niveles de TAS (156 ± 19 mmHg *vs* 133 ± 15 mmHg, p = 0,001) y TAD (92 ± 9 mmHg *vs* 82 ± 6 mmHg, p = 0,01) de forma estadísticamente significativa. No se observaron cambios en los parámetros de metabolismo fosfocálcico, PTHi (48 ± 22 pg/ml *vs* 45 ± 22 pg/ml, p > 0,05) y 25-vitamina D (21 ± 10 ng/ml vs 25 ± 8 ng/ml, p > 0,05). El telmisartan no modifico los marcadores del remodelado óseo siendo su efecto neutro sobre los mismos, CTX (0,195 ± 0,12 ng/ml *vs* 0,221 ± 0,13 ng/ml, p > 0,05), PINP (39 ± 20 ng/ml *vs* 40 ± 19 ng/ml, p > 0,05), Osteocalcina (11 ± 9 ng/ml *vs* 11 ± 5 ng/ml, p > 0,05). Tampoco se observaron variaciones en los niveles de glucosa, adiponectina, insulina e indice de Resistencia a la Insulina (HOMA). Al dividir los pacientes en dos grupos en función de los niveles de vitamina D (insuficientes y no insuficientes), con un punto de corte de 20 ng/ml, tampoco se modificaron los marcadores del remodelado aunque se observó un descenso de la glucosa en pacientes con niveles de vitamina D por encima de 20 ng/ml (135 ± 53 mg/dl *vs* 119 ± 39 mg/dl, p = 0,01). Los pacientes tratados con IECAS disminuyen los valores de tensión arterial sistólica pero la diastólica no muestra cambios.**

Conclusiones: **Telmisartan tiene un efecto neutro a nivel de los marcadores del remodelado óseo.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:276-280)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5416

Palabras clave: *Telmisartan. Marcadores del remodelado óseo. Hipertensión.*

Correspondencia: Daniel de Luis.
Hospital Rio Hortega.
C/ Dulzina, 2.
47012 Valladolid. España.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 15-IV-2011.
1.ª Revisión: 21-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

TELMISARTAN EFFECT'S ON REMODELLING BONE MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Abstract

Introduction: **The telmisartan is an angiotensin II receptor blocker (ARB) with a few own characteristics that it allows us to obtain a few additional benefits. It displays the ability to act as a partial agonist of PPARgamma. On the other hand, PPAR gamma intervenes in the control of bone remodelling though with not concordant results. The objective of this study to value the effect of telmisartan on bone markers in hypertensive patients.**

Subjects: **A sample of 31 hypertensive patients with hypertension were included. The dose of telmisartan was of 80 mg/24 h and the period of follow-up was 12 weeks. The control group included 32 hypertensive patients treated before with IECA (enalapril-20 mg/24 h - or quinapril - 40 mg/24 hours). The following parameters were determined P1NP, β-CTX, 25OHD and PTH , osteocalcin, insulin and adiponectin.**

Results: **The patients treated with Telmisartan shown a significantly decrease in systolic blood pressure (156 ± 19 mmHg *vs* 133 ± 15 mmHg, p = 0.001) and diastolic blood pressure (92 ± 9 mmHg *vs* 82 ± 6 mmHg, p = 0.01) . Changes were not observed in other parameter, PTHi (48 ± 22 pg/ml *vs* 45 ± 22 pg/ml, p > 0.05) and 25-vitamin D (21 ± 10 ng/ml *vs* 25 ± 8 ng/ml, p > 0.05), CTX (0.195 ± 0.12 ng/ml *vs* 0.221 ± 0.13 ng/ml, p > 0.05), PINP (39 ± 20 ng/ml *vs* 40 ± 19 ng/ml, p > 0.05), osteocalcin (11 ± 9 ng/ml *vs* 11 ± 5 ng/ml, p > 0.05), glucose, adiponectin, insulin and HOMA. When the patients divided in two groups depending on the levels of vitamin D (insufficient and not insufficient), with a cut of 20 ng/ml, there was changes on bone markers but a decrease of the glucose was observed in patients with levels of vitamin D over 20 ng/ml (135 ± 53 mg/dl *vs* 119 ± 39 mg/dl, p = 0.01). The patients treated with IECAS decreases the systolic blood pressure but the diastolic blood pressure values of arterial systolic does not show changes.**

Conclusions: **Telmisartan has a neutral effect to level of the bone markers of bone remodelling.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:276-280)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5416

Key words: *Telmisartan. Remodelling bone markers. Hypertension.*

Introducción

La osteoporosis y la hipertensión tienen manifestaciones similares. Su incidencia y prevalencia son altas , aumentando con la edad y el envejecimiento de la población del mundo desarrollado. Son entidades clínicamente silenciosa que se manifiestan a través de sus complicaciones (fracturas y las enfermedades cardiovasculares, respectivamente), con una elevada morbilidad y mortalidad y costes económicos sustanciales. Etiopatogénicamente, se comportan de manera similar como enfermedades de base genética con un patrón de herencia poligénica influenciada por diversos factores no genéticos. Además, el 50% de los hipertensos son mujeres postmenopáusicas, por ello, las dos enfermedades suelen coexistir y el estudio de la relación entre ellas es de gran interés[1].

La osteoporosis se produce por una alteración del remodelado óseo por un desequilibrio entre la formación y resorción ósea, con un predominio de la resorción que resulta en una reducción de la resistencia ósea y la aparición de fracturas[2,3]. La relación entre el RAS y el remodelado óseo viene determinado por la angiotensina , que actúa indirectamente sobre las células del hueso mediante el control de flujo capilar de la médula ósea[4] o mediante la liberación de mediadores inflamatorios derivados del endotelio y el aumento de la expresión de VEFG que estimula la osteoclastogénesis. La angiotensina actúa directamente sobre los receptores locales en las células de hueso, los osteoblastos y los osteoclastos y modifica el remodelado óseo. La angiotensina II ejerce un efecto perjudicial sobre el hueso al incrementar el recambio óseo mediante un aumento de la producción de RANKL por los osteoblastos, lo que aumenta la actividad de los osteoclastos y reduce su apoptosis. El efecto es causado por la unión del péptido a receptores específicos[5] AT1 y AT2. El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar la masa ósea , aunque los resultados de los diferentes estudios no son concordantes, y reduce las fracturas en casi un 8%[6]. No hay estudios en humanos que evalúen el efecto de ARA 2 sobre marcadores del remodelado óseo.

El arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de la hipertensión es muy amplio siendo los Antagonistas del Receptor de la Angiotensina (ARA) un grupo farmacológico ampliamente utilizado. El telmisartan es un ARA II con unas características propias que nos permite obtener unos beneficios adicionales. Además de bloquear el receptor I de la angiotensina, va actuar a través de receptores nucleares claves como el receptor PPAR gamma[7].

La activación del receptor PPAR gamma por telmisartan induce modificaciones a nivel del metabolismo lipídico y glucídico disminuyendo los niveles de glucosa y modificando el perfil lipídico a una situación más favorable. El telmisartán se comporta como agonista parcial del receptor PPAR gamma actuando de forma independiente del bloqueo del receptor AT1.Por otra parte, PPARgamma interviene en el control del remodelado óseo aunque con resultados no concordantes. En animales de experimentación se ha observado que la activación del mismo tiene un efecto regulador sobre la expresión de c-fos, mediador clave en la osteoclastogenesis. Un efecto opuesto se ha visto en la activación de osteoclastos inducida por TNFα que es inhibida por agonistas del receptor. En patología humana, población diabética, el empleo de glitazonas que se comportan como agonistas del PPAR gamma se asocia a un descenso de la masa ósea con un perfil desfavorable en los marcadores del remodelado óseo[8]. No hay estudios realizados en hipertensión arterial. El objetivo del presente estudio es valorar el efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en población hipertensa, marcadores subrogados de masa ósea y fracturas.

Pacientes y métodos

Población

Se evaluaron los datos de pacientes hipertensos de edad superior a 45 años sin otras patologías asociadas, que otorgaron su consentimiento informado por escrito y que acudían a las consultas hospitalarias. El estudio se realizó en las condiciones de actuación médica habituales y de acuerdo a la práctica clínica. Se utilizó la clasificación de la OMS/ISH[9] que define la hipertensión como presión arterial diastólica y sistólica > 140 o > 90 mmHg, respectivamente. Los criterios de exclusión fueron hipertensión arterial secundaria, etilismo, neoplasia, insuficiencia renal crónica y pacientes incapaces de realizar el seguimiento. El periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Los pacientes fueron tratados con 80 mg/día de telmisartan. Terminaron el estudio 31 pacientes (17 varones y 14 mujeres). No completaron el estudio 4 pacientes de características similares a los previos.

Como grupo control (comparativo) empleamos una cohorte histórica de pacientes tratados previamente con IECA (enalapril o quinapril). Las dosis empleadas de IECA fueron 20 mg/día para enalapril y 40 mg/día para quinapril. Se incluyeron 31 pacientes (15 mujeres y 16 varones). El estudio ha sido aprobado por el comité de ética local.

Pruebas bioquímicas

Se tomaron muestras de sangre 09:00-10:30 h, tras 12 horas de ayuno. El suero se divide en partes alícuotas 0,5 ml y se almacenaron a -40 °C. El calcio sérico (TCA), creatinina, albúmina, fosfato, y la fosfatasa alcalina total fueron medidos por un método automatizado en un autoanalizador Technicon Dax (Technicon Instruments, CO EE.UU.). Las concentraciones séricas de P1NP, β-CTX, 25OHD y PTH se determinaron por

Tabla I
Efecto de IECAs y telmisartan sobre tensión arterial, glucosa y perfil lipídico

	IECAs inicial	*IECA final*	*Telmisartan inicial*	*Telmisartan final*
TAS mmHg	159 ± 25	145 ± 19[a]	156 ± 19	133 ± 15[b]
TAD mmHg	92 ± 12	89 ± 9	92 ± 9	82 ± 6[c]
Glucosa mg/dl	105 ± 18	107 ± 24	117 ± 47	115 ± 35
Colesterol mg/dl	222 ± 40	220 ± 38	205 ± 35	217 ± 42
Triglicéridos mg/dl	85 ± 22	82 ± 26	161 ± 116	181 ± 172

a) p = 0,001; b) p = 0,001; c) p = 0,001.

un sistema automatizado de quimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania). El límite de detección P1NP fue de 5 ng/ml (rango de referencia entre 20 y 76 ng/ml), y su coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo fue de 3,1% y 3,5%, respectivamente[10]. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo de β-CTX fueron 4,2% y 4,7% y el límite de detección fue de 0,01 ng/ml[11]. El límite de detección de niveles de 25 OHD fue de 4 ng/ml, su coeficiente de variación intraensayo fue de 5%, y su coeficiente de variación interensayo fue de 8,5%. En cuanto a la PTH intacta, el límite de detección fue de 6 pg/ml, con un rango normal de 15 a 65 pg/ml. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fueron un 5,4% y 5,9%, respectivamente[12]. La osteocalcina total se analizó mediante un kit de ELISA disponible comercialmente (Sistema de inmunodiagnóstico Ltd (IDS Ltd), Boldon, Reino Unido). La sensibilidad del ensayo fue de 0,5 ng/ml y los coeficientes de variación intraensayo y coeficientes de interensayo fueron inferiores a 5,1 y menor que 2,2, respectivamente[13]. La insulina se midió por un ensayo enzimático colorimétrico (Insulin, Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan). La adiponectina se valoró mediante un ELISA (R&D Systems, Inc Mineapolis, USA) con una sensibilidad de 0,246 ng/ml y un rango normal de 865 s 21424 ng/ml. El modelo de homeostasis para valorar la sensibilidad a la insulina (HOMA) se calculó mediante la siguiente fórmula Homa = glucosa x insulina/22,5[14].

Estadística

Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (licencia Universidad de Valladolid). Se realizó estadística descriptiva y la comparación de casos y controles mediante T-student. En aquellas variables de distribución no normal se utilizó estadística no paramétrica.

Resultados

Los dos grupos analizados tenían edad (61 ± 10 años *vs* 59 ± 12 años) e índice de masa corporal (27 ± 4 *vs* 28 ± 3) similares. La distribución por sexos no mostró diferencias.

Los pacientes tratados con Telmisartan descienden los niveles de TAS (Tensión Arterial Sistólica) y TAD (Tensión Arterial Diastólica) de forma estadísticamente significativa mientras los pacientes tratados con IECAS disminuyen los valores de tensión arterial sistólica pero la disatólica no muestra cambios. Los valores de glucosa, colesterol y triglicéridos no mostraron cambios en ninguno de los grupos (tabla I).

No se observaron cambios en los parámetros de metabolismo fosfocálcico con los dos tratamientos empleados (tabla II).

El telmisartan no modifico los marcadores del remodelado óseo siendo su efecto neutro sobre los mismos. Tampoco se observaron modificaciones en los niveles de adiponectina , insulina e indice de Resistencia a la Insulina (HOMA). En el grupo tratado con IECAs el único marcador de remodelado óseo analizado fue la osteocalcina. El efecto de los fármacos sobre el mismo fue neutro (26 ± 8 ng/ml *vs* 25 ± 9 ng/ml, p = 0,94). Hay que tener en cuenta que el estudio se realizó 10 años antes y el KIT empleado para su realización fue diferente por lo que las cifras son distintas. Sin embargo, los resultados son similares, no hay cambios estadísticamente significativos (tabla III).

Tabla II
Efecto de IECAs y telmisartan sobre parámetros de metabolismo fosfocalcio

	IECAs inicial	*IECA final*	*Telmisartan inicial*	*Telmisartan final*
Calcio mg/dl	9,5 ± 0,3	9,6 ± 0,4	9,4 ± 0,4	9,4 ± 0,3
Fósforo mg/dl	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,3
PTHi pg/ml	58 ± 22	67 ± 21	48 ± 22	45 ± 22
25.vitamina D ng/ml	39 ± 23	47 ± 19	21 ± 10	25 ± 8

Tabla III
Efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo

	Telmisartan inicial	*Telmisartan final*
CTx ng/ml	0,195 ± 0,12	0,221 ± 0,13
PINP ng/ml	39 ± 20	40 ± 19
Osteocalcina ng/ml	11 ± 9	11 ± 5
Adiponectina ng/ml	12 ± 9	13 ± 16
HOMA	6 ± 13	5 ± 6
Insulina ng/ml	12 ± 18	15 ± 14

Los pacientes con deficit de vitamina D tienen una respuesta similar a los pacientes con vitamina D sin deficiencia, estableciendo el punto de corte en 20 ng/ml. La única diferencia es a nivel de la glucosa en sangre. En pacientes sin deficiencia de vitamina D se observa un descenso de la glucemia estadísticamente significativo (tabla IV). A nivel de marcadores no se observan diferencias entre los dos grupos (tabla V).

Discusión

El telmisartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina, útil en el tratamiento de la hipertensión, y un agonista parcial de los receptores PPAR gamma que mejora el perfil lipídico y glucídico de los pacientes. A nivel del metabolismo óseo podría tenerun doble efecto de características antagónicas, perjudiciales y beneficiosas, siempre mediado a través de los osteoblastos.

Efecto beneficioso

El efecto beneficioso del telmisartan vendría determinado por el bloqueo de los receptores AT1 a nivel de los osteoblastos que disminuirían la producción de RANKL[15]. Esta citocina es el principal mediador de la maduración, proliferación y activación de los osteoclastos, células responsables de la resorción ósea. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias a nivel de CTX, marcador de resorción ósea. El análisis lo hemos realizado en presencia y ausencia de deficiencia de vitamina D, sin apreciar cambios. La hipovitaminosis D con hiperparatiroidismo secundario podría incrementar la resorción ósea y enmascarar el posible efecto beneficioso del telmisartan. Previamente no se había publicado ningún estudio en humanos que analizara este hecho. En estudios realizados en un modelo de rata ovariectomizada, se observó que la administración intravenosa de angiotensina II disminuía los marcadores de formación (Fosfatasa alcalina) e incrementaba los marcadores de resorción (FART y NTX). La administración de olmesartan, antagonista de receptores AT1, bloqueaba este efecto[16]. En un modelo de ratas hiper-

Tabla IV
Respuesta a telmisartan en presencia o ausencia de deficiencia de vitamina D

	Telmisartan inicial Deficiencia vitamina D	*Telmisartan final Deficiencia vitamina D*	*Telmisartan inicial No deficiencia*	*Telmisartan final No deficiencia*
TAS mmHg	165 ± 19	141 ± 16[a]	154 ± 26	129 ± 16[b]
TAD mmHg	96 ± 10	82 ± 8[c]	90 ± 8	83 ± 9[d]
Glucosa mg/dl	108 ± 49	116 ± 35	135 ± 53	119 ± 39[e]
Colesterol mg/dl	207 ± 40	220 ± 40	200 ± 38	207 ± 31
Triglicéridos mg/dl	168 ± 124	193 ± 202	152 ± 114	157 ± 142

a,b,c,d) p = 0,001; e) p = 0,01.

Tabla V
Respuesta de marcadores del remodelado óseo a telmisartan en presencia o ausencia de deficiencia de vitamina D

	Telmisartan inicial Deficiencia vitamina D	*Telmisartan final Deficiencia vitamina D*	*Telmisartan inicial No deficiencia*	*Telmisartan final No deficiencia*
CTX ng/ml	0,179 ± 0,1	0,224 ± 0,1	0,227 ± 0,15	0,221 ± 0,16
PINP ng/ml	38 ± 19	41 ± 21	36 ± 16	39 ± 18
Osteocalcina ng/ml	12 ± 11	12 ± 4	10 ± 6	11 ± 9
Adiponectina ng/ml	9,3 ± 7,8	8,6 ± 6,2	13 ± 10	17 ± 20
HOMA	6,3 ± 14,4	5,5 ± 7,2	2,8 ± 2,6	3,7 ± 2,7
Insulina ng/ml	15 ± 22	17 ± 17	9 ± 7	13 ± 10

tensas (THM, Tsukuba Hypertension Mouse), se observó osteopenia producida por un incremento de la resorción ósea. La administración de losartan, antagonista AT1, no corrigió la osteopenia mientras que la administración de enalapril si lo hizo[5]. En nuestro caso no se observaron cambios ni con telmisartan ni con enalapril.

Efecto prejudicial

Las glitazonas, que son agonistas parciales de PPAR gamma, y utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se han asociado a un descenso de la masa ósea y un aumento del riesgo de fractura de cadera[7]. En un estudio realizado en voluntarios sanos se ha observado un descenso de marcadores de formación ósea tras la administración de rosiglitazona[17]. Hecho confirmado en un estudio experimental realizado en ratas donde la administración de rosiglitazona redujo los marcadores de formación asociándose un deterioro de la cantidad y calidad ósea[18]. El efecto fue corregido por la administración de Telmisartan. En nuestro caso el fármaco tuvo un efecto neutro.

PPARγ tiene un efecto en el tejido esquelético regulando la diferenciación de las stem cells mesenquimales hacia adipocitos, en lugar de osteoblastos, siendo responsable su activación del descenso de la formación. Además puede incrementar la producción de RANKL que incrementa el número y la actividad de los osteoclastos, células responsables de la resorción ósea. Por ello la activación de este sistema podría tener un doble efecto perjudicial, disminución de la formación y activación de la resorción. Sin embargo nosotros no lo hemos observado. Una posible explicación es que PPAR gamma contiene una gran variedad de dominios que determina que la unión de un agonista produzca diferentes cambios de conformación con diferentes especificidades y distintas consecuencias. Por ello telmisartan se comporta a nivel óseo de forma diferente a la rosiglitazona, aunque ambos son agonistas parciales de PPARgamma.

Como conclusión podemos decir que el telmisartan tiene un efecto neutro a nivel de los marcadores del remodelado óseo. No se observa descenso de la formación ósea ni cambios en la resorción. Reduce la presión arterial sistólica y diastólica de forma estadísticamente significativa. En pacientes sin deficiencia de vitamina D, telmisartan disminuye los niveles de glucosa.

Referencias

1. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003; 16: 233-235.
2. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007; 13: 792-801.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
4. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003; 16: 233-235.
5. Asaba Y, Ito M, Wanatabe K, Fukuhara R, Takeshita S, Nimura Y et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independenttly of hipertensión. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 241-250.
6. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use pf β-blockers and risk of fracture. *JAMA* 2004; 292: 1326-1332.
7. Benson C, Perdhadsingh HA, Ho CI. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
8. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: Use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 178-184.
9. World Health Organization-International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 199; 17: 151-183.
10. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008; 54: 188-196.
11. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C- terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001; 47: 694-702.
12. Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J et al. Performance evaluation of automated assays for β-crossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIOROSE Multicenter Study). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 90-95.
13. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I:biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97-122.
14. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men. *Diabetología* 1985; 28: 412-414.
15. Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A et al. Angiotensin II type II receptor blockage increases bone mass. *J Cell Biochem* 2009; 284: 4857-4864.
16. Shimizu H, Nagahami H, Osako MK et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *Faseb J* 2008; 22: 2465-2474.
17. Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-1310.
18. Ma L, Ji JL, Ji H et al. Telmisartan alleviates rosiglitazone-induced bone loss in ovariectomized spontaneous hypertensive rats. *Bone* 2010; 47: 5-11.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):281-287
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Eating behavior and nutritional status in patients who underwent coronary angioplasty

L. Proença Vieira, M. Roberto Nobre and G. Gonçalves de Queiroz

Heart Institute (InCor). Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. São Paulo. Brazil.

Abstract

Introduction: **The identification of stages of dietary change and the factors affecting food choices can direct more effective nutritional intervention against coronary heart disease progression.**

Objective: **Identify the stages of change of eating behavior and its relation with nutritional status, food consumption and previous cardiovascular events in patients who underwent coronary angioplasty.**

Methods: **A cross-sectional study with 200 hospitalized patients from a specialized cardiology hospital, after elective coronary angioplasty. They were applied an algorithm that identifies the provision of change of eating habits for a healthier pattern. Variables measured were stages of change of eating behavior, nutritional status, food consumption and cardiovascular events (previous myocardial infarction or angioplasty). It was realized comparison of averages by analysis of variance or Student's test and Chi-square test for qualitative variables. Value of significance was taken at 5%.**

Results: **The patients were classified in the following stages: 36% maintenance, 26% preparation, 17% precontemplation, 12% action and 9% contemplation. It was observed higher cardiovascular events in maintenance/ action group (p = 0.04), higher consumption of calories (p = 0.04), meat/eggs (p = 0.01) and sweets (p = 0.03) in preparation stage, comparing to maintenance group, and no association between nutritional status and stages of change (p = 0.13), although 62% of the individuals in maintenance stage were overweight.**

Conclusions: **This work contributed to identifying the stages of change and conditions that favor changes in eating pattern. Even patients that classified themselves into the maintenance stage need to adjust their eating habits in order to reach a healthy weight.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:281-287)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5454

Key words: *Feeding behavior. Food consumption. Nutritional status. Angioplasty. Models theoretical.*

Correspondence: Lis Proença Vieira.
Heart Institute (InCor). Hospital das Clínicas.
Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44.
CP: 05403-000 São Paulo. Brazil.
E-mail: lis.vieira@incor.usp.br

Recibido: 9-VI-2011.
1.ª Revisión: 16-VIII-2011.
Aceptado: 17-VIII-2011.

LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA

Resumen

Introducción: **La identificación de las etapas de cambio en la dieta y los factores que afectan la elección de alimentos puede dirigir una intervención nutricional más eficaz contra la progresión de la enfermedad coronaria.**

Objetivos: **Identificar las etapas de cambio de la conducta alimentaria y su relación con el estado nutricional, consumo de alimentos y los eventos cardiovasculares anteriores en pacientes sometidos a angioplastia coronaria.**

Métodos: **Estudio transversal con 200 pacientes de un hospital especializado en cardiología, después de angioplastia coronaria electiva. Se aplicaron un algoritmo que identifica la disposición del cambio de hábitos de alimentación para un patrón mas saludable. Las variables medidas fueron las etapas de cambio de la conducta alimentaria, estado nutricional, consumo de alimentos y eventos cardiovasculares (infarto de miocardio o angioplastia previos).**

Resultados: **los pacientes fueron clasificados en las siguientes etapas: 36% en mantenimiento, 26% en preparación, 17% en precontemplación, 12% en acción y 9% en contemplación. Se observaron mas eventos cardiovasculares en mantenimiento/ acción (p = 0,04), mayor consumo de calorías (p = 0,04), carne y huevos (p = 0,01) y dulces (p = 0,03) en la etapa de preparación, en comparación con el de mantenimiento, y ninguna asociación entre el estado nutricional y las etapas de cambio (p = 0,13), aunque el 62% de los individuos en la etapa de mantenimiento estaban con sobrepeso.**

Conclusiones: **Este trabajo contribuyó por la identificación de las etapas de cambio y las condiciones que favorecen los cambios en el patrón de alimentación. Mismo los pacientes que se clasificaron a la fase de mantenimiento hay la necesidad de ajustar sus hábitos alimenticios con el fin de lograr un peso saludable.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:281-287)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5454

Palabras clave: *Conducta alimentaria. Consumo de alimentos. Estado nutricional. Angioplastia. Modelos teóricos.*

Introduction

The growing use of less invasive coronary revascularization procedures, such as percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), does not eliminate the need for lifestyle changes, bringing additional benefits in the reduction of risk factors, cardiovascular morbidity and mortality and improvement in the quality of life.[1]

The role of diets has been widely studied in the protection against cardiovascular diseases.[2] Recommendations regarding the intake of fruits, vegetables, whole grain cereals, lean meats and low-fat dairy products appear as the main dietary requirements to promote health, regardless of other lifestyle factors.

However, eating habits are a complex behavior, and people are not always willing to change, that is why the use of theoretical models in the planning of nutritional interventions can make them more effective.

Prochaska's transtheoretical model,[3] or "stages of change", was developed in the psychology area, and it establishes that the behavior change process goes through five stages:

1. *Precontemplation:* the individual has no intention of changing a risk behavior in the near future. The individual may be uninformed about the risks of their behavior or resistant to acknowledging the risk.
2. *Contemplation*: individuals intend to change in the near future. If they are not encouraged, they may indefinitely postpone the decision.
3. *Preparation*: the individual intends to act in the next 30 days and prepares to do something towards this goal.
4. *Action*: individuals have effectively changed their behavior within the past 6 months.
5. *Maintenance*: the individual has already incorporated the intended changes for more than 6 months.

The relation between food consumption and the stages of change has been characterized by lower intake of fats,[4] higher intake of fruits and vegetables[5,6] and better eating quality[7,8] in the action and maintenance stages in relation to the early stages of change. In Brazilian schools, stages of change have been identified for the intake of fruits, vegetables, sweets and fats in teenagers.[9] Besides these studies with healthy populations, it was observed that most patients with primary diagnoses of coronary artery bypass graft presented lower fat consumption at maintenance stage, but higher intake of fruits and vegetables in the initial stages.[10]

The purpose of this study was to identify the stages of change of eating behavior in patients who underwent PTCA and their relation with the nutritional status, food consumption and previous cardiovascular events such as acute myocardial infarction and percutaneous or surgical myocardial revascularization.

Methods

Observational cross-sectional study, conducted with 343 patients with stable coronary artery disease who consecutively became in-patients for elective PTCA, from April 2008 to January 2009, supported by the Brazilian Public Health System (SUS), at the Hemodynamics Unit of a specialized cardiology hospital. All of them were invited to participate in a nutritional protocol, 200 were evaluated in this study.

During their hospital stay, their weight, height and waist circumference were measured, their clinical precedents were verified in their charts and an interview was conducted for the application of an algorithm, adapted from Graaf[7] (1997), in which individuals report if they have ever changed their eating habits to a healthier pattern, in order to identify the stages of change for healthy eating, according to the transtheoretical model. No healthy eating pattern was informed, so that interviewees were able to give their own opinion regarding this theme.

The information was typed directly into the computer by using the Epidata® program, with economy of time and elimination of probability of transcription error.

The food intake of the previous year was obtained by a trained nutritionist, from a semi-quantitative "Food Frequency Questionnaire" (FFQ) adapted from Viebig.[11] The FFQs were double typed on the "DietSys" program (HHHQ-DietSys Analysis Software, 1999), of the *USA National Cancer Institute*.

A pilot study was conducted with 82 post-PTCA patients at the same location, one year earlier, to pretest the questionnaires. The original FFQ was applied to 27 patients and the foods with "never or less than 1 time/month" frequency in more than 60% of interviewees were excluded, provided that without evidence of their nutrients with coronary artery disease, in order to reduce the number of items in the questionnaire. Therefore, the following items were excluded: passion fruit, *acerola* and cashew juice, pancake, strogonoff, persimmon, peach, fig, plum, white beans/peas/lentil, *cachaça* and vegetable oil, the latter because it is already considered in the preparations in the calculation of the FFQ, and olive oil and diet sodas were included. Milk and yogurt were divided into skim, low fat and whole, the vegetables carrot, pumpkin, *gilo*, eggplant, cucumber, courgette and beet were grouped, just like lettuce, escarole, Chinese cabbage, cabbage, water-cress and wild chicory, resulting in a list with 80 items. The frequency categories used were: never, less than 1 time/ month, 1 to 3 times /month, 1 time/week, 2 to 4 times/ week, 1 time/day and 2 or more times/ day.

The calculation of the food intake was performed in the "DietSys" program, which generated data of total calories, quantity of nutrients and number of servings per group of foods. In order to eliminate the effect of the total energy in the analysis of the nutrients, an adjustment was made for total energy by using the method of residual adjustment.[12]

For analysis, the dietary recommendations used were from Brazilian guidelines on dislipidemy and prevention of atherosclerosis.[13] The quantities of sodium and the groups of foods were evaluated by the Food Guide for the Brazilian Population.[14]

The anthropometric measurements were obtained by a trained nutritionist. The Body Mass Index (BMI) was calculated to verify the nutritional status according to the classification recommended for adults[15] and the elderly[16] and the cardiovascular risk according to the circumference of the waist.[17]

For concomitant comparison of quantitative variable averages, the Analysis of Variance (ANOVA) was applied, to evaluate the existence of at least one significant difference among the stages of change, followed by the Tukey's Test or Dunnett's Test of multiple comparison, such as post hoc analysis, to identify among which stages there was difference. The Tukey's Test was applied, when the Test of Homogeneity of Variances showed $p \geq 0.05$, and Dunnett's Test was applied when $p < 0.05$. In the case of comparison of two averages, we applied the Student's t Test, adjusted by Levene's Test for the Equality of Variances.

The associations among the qualitative variables were analyzed by the Chi-Square Test. The value of significance adopted was of 5%. The analyses were conducted in SPSS statistics program for Windows (SPSS version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, 2005).

This study is a sub-project of the research protocol "Nutritional Education of Patients Who Underwent Coronary Transluminal Angioplasty: Randomized Study", which followed the ethical principles for research involving human beings, and it was approved by the Ethics Commission for Analysis of Research Projects of the Institution. All participants were informed of the study and signed the Free Informed Consent Form.

Results

The sample was formed by 200 patients, in that the majority were males (70%), with mean age of 60 years old and 7.5 years of study.

Systemic arterial hypertension was the most prevalent clinical history (86%), followed by dyslipidemia (76%) and acute myocardial infarction (43%). Positive family history for coronary artery disease was present in 40% of patients, diabetes mellitus in 39%, angina in 30% and smoking in 23%, in that 46% affirmed that they were former smokers. Previous angioplasty was conducted in 22% and myocardial revascularization in 11% of the patients.

Regarding the stages of change of the eating behavior, it was verified the predominance of individuals in maintenance, followed by the preparation stage and fewer individuals in contemplation (table I).

There was no difference between genders in the stages of change ($p = 0.569$). The mean age in the precontemplation stage was the oldest one (64.6 years old), followed by maintenance (58.3 years old) and contemplation (55.3 years old). We observed significant difference in the mean ages between precontemplation with contemplation ($p = 0.008$) and maintenance ($p = 0.013$).

Table I
Distribution of stages of change of eating behavior in patients who underwent PTCA. Incor, São Paulo, 2009

Stages of change	*Number of patients*	*%*
Precontemplation	35	17
Contemplation	18	9
Preparation	53	26
Action	23	12
Maintenance	71	36
Total	200	100

School education, in general, was low, with prevalence of individuals with 0 to 4 years of study (43%). We observed 20% with 5 to 8 years of study, 18% with 9 to 11 years of study and 19% with 12 or more years of study. Individuals with more school education (more than 4 years of study) were mainly in the maintenance stage (75%) and those with lower school education in preparation and precontemplation, both with 57%. The school education degree reflected the level of readiness to change the eating behavior ($p = 0.003$).

Regarding the nutritional status (table II), 64% of the sample were overweight individuals (with pre-obesity or risk of obesity). Due to the low prevalence of individuals with low weight, they were included with individuals in eutrophia for analysis purposes. The mean BMI was 28.4 kg/m^2 (SD = 4.4).

Obesity was more frequent in the contemplation stage (50%), followed by preparation (34%) and action (31%). The overweight predominated in the action stage (52%), followed by precontemplation and maintenance stages with 34% each and eutrophia and/or low weight was higher in the precontemplation stage (43%), followed by preparation (40%) and maintenance (38%). We observed 28% of obese individuals in maintenance, in a total of 62% overweight in this stage (fig. 1).

The circumference of the waist was altered in 73% of the cases, being significantly higher in women, 88%, than in men, 66% ($p = 0.001$).

Table II
Absolut and relative frequencies of nutritional status in patients who underwent PTCA. InCor, São Paulo, 2009

Nutritional status	*Number of patients*	*%*
Obesity	62	31
Preobesity or risk of obesity	66	33
Eutrofy	65	33
Low Weight	7	3
Total	200	100

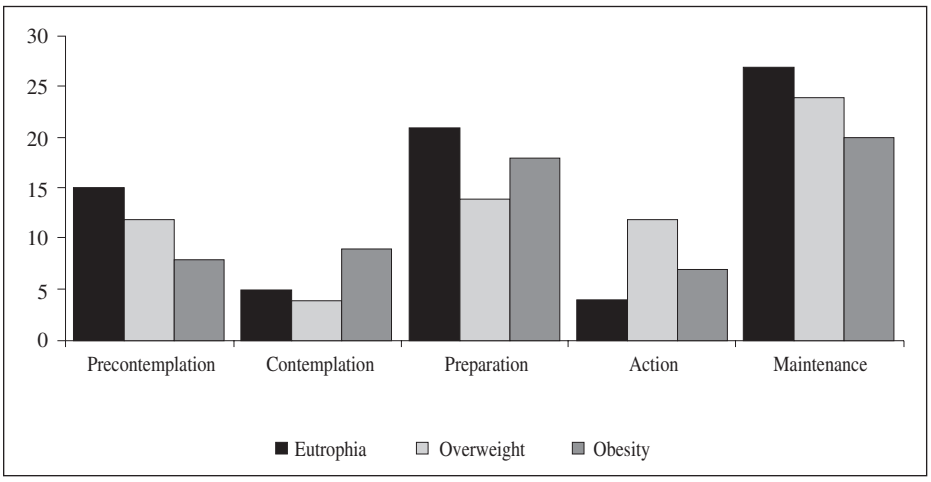


Fig. 1.—Distribution of nutritional status among stages of change of eating behavior. InCor, São Paulo, 2009.

There was not observed an association between the stages of change and the nutritional status (p = 0.130) or with the circumference of the waist (p = 0.646); however, 50 (75%) overweight individuals and 45 (73%) obese individuals were more willing to change, that is to say, in the stages of preparation, action and maintenance.

Calorie intake varied between 1,171 kcal and 6,555 kcal, with average of 2,534.5 kcal, SD = 752.5 kcal and median of 2,404 kcal.

In the analysis of average of calories consumed, individuals whose intake exceeded 4,600 kcal (n = 4) were excluded. It was verified a higher calorie intake in the preparation stage in relation to the maintenance stage (table III).

The distribution of macronutrients among the stages of change was appropriate, as well as the intake of fibers and cholesterol within the recommended range. Saturated fat represented 8% of total calories in preparation and action and 9% in the other stages, whereas monounsaturated fat contributed with 8% of total calories in all stages except for maintenance, in which it was 9%.

Among individuals in maintenance, 13% had excessive fat in their diets (more than 35% of total calories), 39% had more than 20% of calories coming from protein and 34% exceed 60% of calories coming from carbohydrates, showing that there is no nutritional adequacy in this stage.

In relation to food groups (table IV), there was difference in the number of portions among the stages of change in the groups of meats/eggs and sweets (p < 0.05 in the last column). A significantly higher intake of meats and eggs was observed by individuals in

Table III
Distribution of average of calories and ajusted nutrients to energy among stages of change of eating behavior. InCor, São Paulo, 2009

Calories and nutrients	*Total average**	*Averages among stages of change*					*Sig (p)*
		PC	*CP*	*PP*	*AC*	*MA*	
Calories (kcal)	2,478	2,399	2,348	2,700‡	2,510	2,369‡	0.04
Carbohydrates (g)	348	343	321	374	349	335	0.19
Calories from carbohydrates (%)	55	57	55	56	56	57	0.06
Protein (g)	102	97	96	107	112	98	0.09
Calories from protein (%)	16	17	17	16	18	17	0.16
Total fat (g)	79	79	82	82	78	77	0.60
Calories from fat (%)	28	28	30	29	27	28	0.48
Saturated fat (g)	24	24	26	25	24	23	0.31
Monoinsaturated fat (g)	23	24	24	24	24	23	0.99
Fiber (g)	28	30	25	28	31	28	0.09
Cholesterol (mg)	276	274	273	292,4	283	263	0.45
Sodium (mg)	3,194	3,113	3,210	3,232	3,444	3,122	0.27

*Individuals with caloric consumption above 4,600 kcal were excluded; ‡p = 0.032; PC = precontemplation; CP = Contemplation; PP = Preparation; AC = Action; MA = Maintenance.

Table IV
Distribution of average number of portions among stages of change of eating behavior according to food groups. InCor, São Paulo, 2009

Food Groups	Recommendation (portions/day)[14]	Number of portions	Number of portions average among stages of change					Sig (p)
			PC	CP	PP	AC	MA	
Fruits	3	4.0	4.2	2.8	3.9	4.4	4.0	0.089
Vegetables	3	3.4	3.5	3.0	3.1	4.0	3.6	0.090
Bread and grains	6	5.0	5.0	5.0	5.2	5.0	4.8	0.588
Meat /eggs	1	3.3	3.3	3.4	3.6*	3.8‡	2.9*‡	0.006
Milk /milk products	3	2.2	1.9	2.1	2.2	2.3	2.3	0.394
Fats	1	3.6	2.8	3.5	3.6	3.6	3.2	0.157
Sweets	1	2.9	2.6	4.0	3.5†	2.8	2.3†	0.026

PC = Precontemplation; CP = Contemplation; PP = Preparation; AC = Action; MA = Maintenance.
*p = 0.017; ‡p = 0.017; †p = 0.040.

action (p = 0.017) and preparation (p = 0.017) in relation to maintenance, and of sweets by individuals in preparation (p = 0.040) in relation to maintenance.

In relation to previous cardiovascular events (acute myocardial infarction, angioplasty and/or myocardial revascularization), there was association (p = 0.042) among those with previous events, 52% of the sample, and the most advanced stages of change. The stages were grouped into two categories: action and maintenance (n = 94), and the three other stages (n = 106). We observed the presence of previous cardiovascular events in 59% of the individuals in action and maintenance and in 45% in the other stages.

Discussion

The characteristics of the population studied were similar to the information of the National Center of Cardiovascular Interventions, an agency belonging to the Brazilian Society of Intervention Cardiology and Hemodynamics, whose mean age was of 62 ± 11.2 years old, 67% of males with percutaneous treatment, 19% with previous percutaneous revascularization and 10% surgical revascularization. The national information indicates lower prevalence of individuals with diabetes (21%), hypertension (25.5%) and dyslipidemia (45%) and more frequent smoking (41%).[18] Since it is a sample from a hospital specialized in cardiology, a higher number of risk factors is expected.

Most individuals (74%) from this study were motivated themselves to make changes in eating (preparation, action and maintenance). The classification in the stages of change in eating behavior was based on individual answers, that is, according to subjective, spontaneous self-report, for the matter proposed, which may generate a deviation between the perception of individuals and their actual eating behavior.[19] Some people may not consider changes in their eating because they believe that they are healthy enough, when they in fact are not[7] or believe that they have correctly changed their diets, when they have not.[8] The difference between self-classification and the effective food intake in part of the individuals in the maintenance stage in relation to the distribution of macronutrients was also observed in other eating behaviors, suggesting the use of an objective instrument to compare and correct the classification of the stages of change.[6,9]

The term "healthy eating" is generic and includes a series of concepts. This approach, however, is useful when multiple dimensions of the diet are encouraged, such as in weight control, for example, and one does not wish to focus on the intake of a single food or nutrient.[20]

When the behavior is more generic, there is a tendency to have a higher number of individuals in maintenance than in more specific behaviors[19]. The action stage is the least stable one, so that a lower number of people classified as such is expected, whereas the precontemplation and maintenance stages are the most stable ones.[21]

Studies in cardiac patients in rehabilitation observed more individuals in the most advanced stages of change for reduction of fat. Frame[10] identified in his first sample, numerically similar to our work, 78% in the stages of action and maintenance for reduction of fat and 81% in the stages of precontemplation and contemplation for the increased intake of fruits and vegetables. Two years later, 91.5% were at maintenance stage for reduction of fat, opposed to only 25% for increased intake of fruits and vegetables, suggesting different interventions for these two foods groups.[22] McKee[23] observed 68% of individuals in the action and maintenance stages to follow a healthy diet before a cardiac rehabilitation program in another sample, also numerically similar.

The most frequent presence of individuals in maintenance and action among those who have already had any previous cardiovascular event may be explained by the positive repercussion of the event itself in the change of eating habits, in an attempt to restore heatlh.[22]

Different from other studies,[7,8] which suggest that women are more interested in eating healthily than men, we did not observe statistical difference between the gender and the stages of change, with the exception of a higher percentage of men in this study.

The same occurred with age, when we expect the more frequent presence of elders in the maintenance stage, either because of more awareness in relation to health or because of the association with chronic diseases,[7] we verified that the older age was predominant in the precontemplation stage. This fact was also observed in Spain, and it may be explained by the increased concern about eating habits and openness to messages related to eating and health by younger people.[8]

In relation to school education, the association of individuals with higher school education degree in the maintenance stage was confirmed, similar to other studies.[7,8]

Although the average distribution of macronutrients is appropriate, the analysis according to group of foods showed that all the stages had intake of dairy products below the recommended range (3 servings/day) and excessive intake of sweets and fats (more than 1 daily serving of each).[14]

The intake of fruits is below the minimum recommendation of three daily servings among individuals in contemplation, but when considering fruits and vegetables, we observed more than five daily servings in all stages, which shows a concern about consuming these foods by this population.

Saturated fats are above and monounsaturated fats are below the recommendation for this population.[13] The average quantity of sodium is appropriate (< 5 g/day),[14] but it exceeds in dietary cholesterol (> 200 mg/day).[13]

We did not find any significant difference of the nutrients or food groups among the stages of change, except for total calories, sweets and meats and eggs. This result is opposed to the literature, where normally there is a linear reduction of fats[4,10] and increase of fruits and vegetables[5,6] from the precontemplation stage to maintenance. However, only Frame[10] studied cardiopathies, from which only 7% underwent PTCA. Nothwehr[20] did not find a significant tendency regarding the intake of fruits, vegetables and percentage of calories of the diet coming from fat in the progression of the stages in healthy individuals.

The lower intake of sweets, meats and eggs in maintenance, and even regarding energy intake, above only the contemplation stage (in 20 kcal), reinforces the hypothesis of tendency of increased practices of healthy life style in the most advanced stages of change.[24]

Regarding the dairy group, no studies in literature were found, except for the intake of calcium, in which Zhang[25] showed increase among the successive stages. The bread and other sources of carbohydrates group was also little studied. Ling[6] found increased intake of grains and cereals from the precontemplation to the maintenance stage. We did not find studies relating the intake of meets and eggs, sodium and cholesterol among the stages.

The fact that most of the population is overweight is a reflex that the calorie intake is above their needs, and it suggests a mistaken perception of eating regarding the total calories consumed, especially among individuals in maintenance, where 62% were overweight.

These pieces of information are worrying, because even those who classify themselves in maintenance need to adjust their diets. The adoption of "healthy eating habits" usually refers to more than one change in food consumption, so that individuals in maintenance stages may attribute their changes to a certain factor which, however, may be insufficient.

The nutritional status with more than half the sample overweight is higher than the one observed in a study that characterized the nutritional risk of in-patients at a hospital specialized in cardiology, in a three-month period, in the year 2000. At that time, it was verified that from 305 adults and elders, 35% (n = 105) were overweight, and the most frequent medical diagnosis was coronary insufficiency (70%).[26]

This scenario is understandable considering the evolution of the Brazilian eating pattern in the last decades, whose information of the most recent eating inquiry reveals an unfavorable increase of simple sugar and saturated fat.[27]

Obesity fell back in 50% of individuals in contemplation, incoherent with the evaluation of usual eating, whose estimated calorie consumption was lower in this stage, which implies a possible flaw of the instrument used or sub-reporting of these individuals. The second stage with higher prevalence of obesity was preparation, consonant with the higher calorie intake.

The presence of a higher number of overweight than obese individuals in the action and maintenance stages suggest that these individuals have been making changes in their eating habits to lose weight and may have migrated from obesity to overweight status.

This study shows limitations, especially regarding the instrument of FFQ, which is subject to memory failure and imprecision. In addition, the study underwent adjustments to become more appropriate to the purpose of the study, without due validation. The 3-day eating recording, considered "gold standard" in estimates of eating consumption, was not used, because of an unsuccessful previous experience, probably related to the low school education of the sample. The FFQ was chosen because of the easy eating consumption calculation, considering the time and human resources. The authors did not raise the time of diagnosis in the stage of change, but events with higher impact, such as previous acute myocardial infarction and myocardial revascularization were considered. Finally, the classification of the stages of change represented the individual perception of eating practices, without verification of what the patients studied considered healthy eating habits.

Conclusion

The majority of the patients who underwent PTCA in this study classified themselves into the maintenance stage for following a healthy diet and were overweight. There was no association of the stages of change with the nutritional status, but lower calorie intake, lower intake of meats and eggs and sweets was observed in maintenance. The presence of cardiovascular event was higher in the action and maintenance stages.

This work contributed to identifying the stages of change and conditions that favor changes in eating as part of the treatment of coronary patients: presence of previous cardiac events, lower age and higher degree of school education. The implications for clinical practice indicate that, even patients that classified themselves into the maintenance stage need to adjust their eating habits in order to reach a healthy weight, creating the need to research strategies of nutritional education that result in a healthier eating pattern and more appropriate weight for this population.

References

1. Rub M, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Werdan K, Zerkowski H-R. Different treatment options in chronic coronary artery disease. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 253-61.
2. Mente A, Koning L, Shanno HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009; 169: 659-69.
3. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992; 47: 1102-14.
4. McDonell GE, Roberts DCK, Lee C. Stages of change and reduction of dietary fat: effect of knowledge and attitudes in an australian university population. *JNE* 1998; 30: 37-44.
5. Di Noia J, Schinke SP, Prochaska JO, Contento IR. Application of the transtheoretical model to fruit and vegetable consumption among economically disadvantaged african-american adolescents: preliminary findings. *Am J Health Promot* 2006; 20: 342-8.
6. Ling AMC, Horwath C. Defining and measuring stages of change for dietary behaviors: readiness to meet fruit, vegetable, and grain guidelines among Chinese Singaporeans. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 898-904.
7. De Graaf C, Van der Gaag M, Kafatos A, Lennernas M, Kearney JM. Stages of dietary change among nationally-representative samples of adults in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl. 2): 47-56.
8. López-Azpiazu I, Martinez-González MA, Léon-Mateos A, Kearney J, Gibney M, Martínez JA. Stages of dietary change and nutrition attitudes in the Spanish population. *Public Health* 2000; 114: 183-9.
9. Toral N, Slater B. Perception of eating practices and stages of change among Brazilian adolescents. *Prev Med* 2009; 48: 279-83.
10. Frame CJ, Green CG, Herr DG, Myers JE, Taylor ML. The estages of change for dietary fat and fruit and vegetable intake of patients at the outset of a cardiac rehabilitation program. *Am J Health Promot* 2001; 15: 405-13.
11. Viebig RF, Valero MP. Development of a food frequency questionnaire to study diet and non-communicable diseases in adult population. *Rev Public Health* 2004; 38: 581-4.
12. Willet W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett W. Nutritional Epidemiology. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 1998, pp. 273-301.
13. Brazilian Society of Cardiology. IV Brazilian guideline on dislipidemy and prevention of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (Suppl. I): 2-19.
14. Brazil. Ministry of Health. Bureau of Health Care/ General Coordination of Food and Nutrition Policy. Food guide for Brazilians: promoting healthy eating. Brasilia: Ministry of Health; 2005.
15. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, 894. Geneva: World Health Organization; 2000. 252 p.
16. World Health Organization (WHO). Análises da 36a Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. Encuestra Multicentrica: Salud, Bien estar y Envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe. Washington (DC): World Health Organization; 2001.
17. International Diabetic Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Belgium: IDF; 2006. 24p.
18. Mangione JA. Percutaneous coronary intervention in Brazil. Which are our numbers? *Rev Bras Cardiol Invas* 2006; 14: 267-72.
19. Povey R, Conner M, Sparks P, James R, Shepherd R. A critical examination of the application of the transtheoretical model's stages of change to dietary behaviors. *Health Educ Res* 1999; 14: 641-51.
20. Nothwehr F, Snetselaar L, Yang J, Wu H. Stage of change for healthful eating and use of behavioral strategies. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1035-41.
21. Greene GW, Rossi SR, Rossi JS, Velicer WF, Fava JL, Prochaska JO. Dietary applications of the stages of change model. *J Am Assoc Diet* 1999; 99: 673-8.
22. Frame CJ, Green CG, Herr DG, Taylor ML. A 2-year stage of change evaluation of dietary fat and fruit and vegetables intake behaviours of cardiac rehabilitation patients. *Am J Health Promot* 2003; 17: 361-8.
23. McKee G, Bannon J, Kerins M, FitzGerald G. Changes in diet, exercise and stress behaviours using the stages of change model in cardiac rehabilitation patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6: 233-40.
24. Spencer L, Wharton C, Moyle S, Adams T. The transtheoretical model as applied to dietary behaviour and outcomes. *Nutr Res Rev* 2007; 20: 46-73.
25. Zhang Y, Ojima T, Murata C. Calcium intake pattern among japanese women across five stages of health behaviour change. *J Epidemiol* 2007; 17: 45-53.
26. Oliveira A, Ferreira MFS, Cardoso E, Isosaki M. Nutritional risk of hospitalized patients in a public cardiac hospital of São Paulo. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003; 4 (Suppl. A): 36-44.
27. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS, Monteiro CA. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003). *Rev Public Health* 2005; 39: 530-40.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):288-297
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

Mineral inadequacy of oral diets offered to patients in a Brazilian hospital

D. C. F. Moreira[1], J. S. M. de Sá[1], I. B. Cerqueira[2], A. P. F. Oliveira[2], M. A. Morgano[2], J. Amaya-Farfan[3] and K. D. Quintaes[1]

[1]Ouro Preto Federal University (UFOP). School of Nutrition. Ouro Preto. Minas Gerais. Brazil. [2]Institute of Food Technology (ITAL). Center of Foods Science and Quality. Campinas. São Paulo Brazil. [3]University of Campinas. School of Food Engineering. Food & Nutrition Department and Center for Food Security Studies. Campinas. SP. Brazil.

Abstract

Introduction: **While enteral diets for hospitalized patients normally follow nutrient composition guidelines, more than 90% of hospitalized patients receive oral diets with unknown mineral composition.**

Objective: **To evaluate the mineral contents and adequacy of three types of oral diets (regular, blend and soft) and complementary snacks offered to patients of a Brazilian hospital.**

Methods: **The amount of minerals was determined in two non-consecutive days in duplicate samples of breakfast, collation, lunch, snack, dinner, supper and a complementary snack meal. Dietary Reference Intakes (DRIs) were used to determine the adequacy of the daily amounts served to patients.**

Results and discussion: **The regular diet met the RDA (Recommended Dietary Allowances) requirements only for Mn, P and Se, while the blend diet was deficient in Ca, K and Mg, and the soft diet met RDA requirements only for P and Zn. Iron was below the RDA requirement in all diets for women in fertile age, and Na was above the safe limit of intake (UL) in all the diets. The use of complementary snack was effective in meeting RDA requirements for Cu in the regular diet, and Mn and Se in the soft diet, but promoted overconsumption of Na.**

Conclusions: **Evident nutritional imbalances have been detected at a key interphase between nutrition and public health services, but a solution does not appear to be insurmountable. A permanent nutritional evaluation of hospital oral diets should be an integral part of routine health care in order to speed the recovery of the hospitalized patient and dispel eventual risks due to critical mineral imbalances.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:288-297)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5499

Key words: *Mineral content. Nutritional recommendation. Sodium. Food analysis. Diet therapy.*

Correspondence: Kesia Diego Quintaes.
Ouro Preto Federal University.
School of Nutrition - DENCS.
Campus Morro do Cruzeiro, s/n.
ZIP: 35400-000 Bauxita. Ouro Preto. MG. Brazil.
E-mail: kesia@enut.ufop.br

Recibido: 13-VI-2011.
1.ª Revisión: 21-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

GRADO DE INADECUACIÓN EN MINERALES DE DIETAS ORALES OFRECIDAS A PACIENTES EN HOSPITAL BRASILEÑO

Resumen

Introducción: **Mientras las dietas enterales para pacientes hospitalizados siguen normas de composición nutricional, más del 90% de los pacientes internados en Latinoamérica reciben dietas orales de composición mineral desconocida.**

Objetivo: **Evaluar el contenido mineral y la adecuación de tres tipos de dietas orales (regular, blanda y fluida) y meriendas complementarias ofrecidas a los pacientes de un hospital brasilero.**

Métodos: **La cantidad de minerales fue determinada en dos días no consecutivos, en duplo muestreo de desayuno, onces, almuerzo, merienda, cena y una merienda complementaria. Se usaron los Dietary Reference Intakes (DRIs) para determinar los grados de adecuación de cada porción diaria servida.**

Resultados y discusión: **La dieta regular cumplió con la RDA (Recommended Dietary Allowances) solamente para Mn, P and Se. En cambio, la dieta blanda fue deficiente en Ca, K and Mg, y la dieta fluida cumplió con la RDA apenas para P and Zn. Sin embargo, el hierro permaneció abajo de la RDA en todas las dietas para mujeres en edad fértil, contrastando con el and Na, que se encontraba arriba del límite de seguridad (UL) en todas dietas. El apelo a meriendas complementarias fue un recurso que permitió alcanzar las exigencias de las RDA para Cu en la dieta regular, y Mn y Se en la dieta fluida.**

Conclusión: **Desbalances nutricionales se hicieron evidentes en la interfase nutrición-servicios de salud pública, cuya solución no es insuperable. La evaluación nutricional de dietas orales de hospitales debería ser parte integral de la rutina en los servicios de salud para garantizar la más rápida recuperación de los pacientes e, inclusive, para minimizar los riesgos de agravamiento debidos a desbalances críticos de minerales.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:288-297)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5499

Palabras clave: *Tenor mineral. Recomendaciones nutricionales. Sodio. Análisis de alimentos. Dietoterapia.*

Abbreviations

Ca: Calcium.
Mg: Magnesium.
Mn: Manganese.
P: Phosphorus.
Fe: Iron.
Na: Sodium.
K: Potassium.
Cu: Copper.
Zn: Zinc.
Se: Selenium.
RDA: Recommended Dietary Allowances.
UL: Upper Intake Levels.
AI: Adequate Intakes.
DRIs: Dietary Reference Intakes.
IOM: Institute of Medicine.
ICP OES: Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy.
NIST: National Institute of Standards and Technology.
ANOVA: Analysis of variance.
ADA: American Dietetic Association.

Introduction

Studies on the nutrient composition of hospital diets deal mainly with enteral and parenteral diets, or even nutritional supplements, leaving a gap in terms of oral hospital diets, and particularly with respect to minerals.[1] On the other hand, oral hospital diets have been routinely prescribed to more than 90% of all hospitalized patients in Latin America.[2] Diets can have their texture altered, for example, so as to provide special physicochemical properties, as in the case of patients with deglutition or chewing difficulties,[1] but such alterations may adversely affect the amount of nutrients, including minerals, of the oral diets.[3,4]

Essential minerals can have a protective effect against diseases such as cancer[5] and illnesses can develop in case of low intakes,[6] but could be toxic if in excess.[7] Therefore, considering the risks that may result from both, deficiencies and toxicities, the daily recommendations for minerals should be judiciously followed in order to avoid jeopardize the individual's nutritional balance,[8] especially when under hospital care.

However, calculation of the amounts of minerals in diets and meals, food composition tables are invariably used,[1] but the calculation of nutrients by tables is subject to some limitations that can lead to significantly imprecise estimates for the ingredients used in the recipes, mainly spices, oils and fats.[9] Such errors can ultimately result in the incorrect delivery of nutrients, and even misleading conclusions about the relationship between diet and disease.[10]

Although adequate mineral nutrition may be vitally important to the health of a hospitalized patient, knowledge gaps regarding the components of oral hospital diets are identified in practice. Therefore, this study aimed at determining the amounts of calcium (Ca), magnesium (Mg), manganese (Mn), phosphorus (P), iron (Fe), sodium (Na), potassium (K), copper (Cu), zinc (Zn) and selenium (Se), in oral hospital diets with distinct textures (regular, blend and soft), and assessing its adequacy in relation to the Dietary Reference Intake (DRIs),[11] with or without prescription of a complementary snack meal.

Materials and methods

This pilot study evaluated in two non-consecutive days the amounts of Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Zn and Se in the meals making up the regular, blend and soft diets, produced at the Food and Nutrition Section of the Mário Penna Association Hospital of Belo Horizonte, MG, Brazil. The evaluated diets varied in consistency, but were routinely prescribed in general hospitals and hospitals for the treatment of patients of specific pathologies.

All three types of diets had six meals each (breakfast, collation, lunch, snack, dinner and supper). Regular diet breakfast consisted of bread with margarine, milk with coffee and sugar, and a piece of fruit; collation or morning snack consisted of a cup of industrialized juice; lunch was composed by a tossed salad, rice and beans, a piece of meat (pork or beef), vegetable or white beans and fruits for desert; the snack consisted of bread with margarine, milk with coffee and sugar, cookie or a fruit smoothie with sugar; dinner consisted of a mix of rice with red meat and vegetables or pasta with Bolognese sauce, and for supper or night snack, strawberry yogurt or oatmeal was served.

The blend diet menu was similar to the regular diet, except for some changes in the food texture, changing the bread, vegetables and fruit types. For the soft diet, all menus were adapted to be very soft, and it included additional mashed potatoes or mashed pumpkins or mashed carrots, soups, ground red meat, very soft fruits like papaya and banana.

In order to meet certain patients' needs, dietitians offered a complementary snack prescription at collation time and/or snack time, using a mixed combination of products like cereal, fruit and regular milk in the form of a smoothie. The daily values for each mineral in every diet, with and without complementary snacks, were compared with the DRIs for healthy adult and elderly patients of both genders (table I).[11]

Sample collection

Duplicate samples of breakfast; collation; lunch; snack; dinner and supper on two non-consecutive days (Tuesday and Thursday) were collected in May 2010. On those days the employees of the institution prepared two additional units of the meals of interest for the study, in a way that was similar to that used in the frac-

Table I
Nutritional recommendations for the minerals Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Zn and Se according to the Dietary Reference Intake (DRIs)[11]

Mineral (mg/d)	*RDA#*								*UL+*
	Male				*Female*				*Male and female*
	19-30 y	*31-50 y*	*51-70 y*	*> 70 y*	*19-30 y*	*31-50 y*	*51-70 y*	*> 70 y*	*> 19 years*
Ca*	1,000	1,000	1,200	1,200	1,000	1,000	1,200	1,200	2,500
Cu	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	10
Fe	8	8	8	8	18	18	8	8	45
K*	4,700	4,700	4,700	4,700	4,700	4,700	4,700	4,700	ND[a]
Mg	400	420	420	420	310	320	320	320	350++
Mn	2.3	2.3	2.3	2.3	1.8	1.8	1.8	1.8	11
Na*	1,500	1,500	1,300	1,200	1,500	1,500	1,300	1,200	2,300
P	700	700	700	700	700	700	700	700	4,000
Zn	11	11	11	11	8	8	8	8	40
Se	0.055	0.055	0.055	0.055	0.055	0.055	0.055	0.055	0.4

#RDA = Recommended Dietary Allowances.
+UL = Upper Intake Levels.
*AI = Adequate Intakes.
[a]Not available.
++Value represents intake from pharmacological supplements only, not including intake from food or water.

tionation of the meals prepared for the patients. The sampling took place at the regular meal times.

Each meal collected was weighed on an electronic scale with sensitivity in grams (Filizola, Pluris Top). The samples were homogenized in a multiprocessor equipped with a rigid plastic blade. A sample of 50 g was separated, stored in zipper-lock bags, labeled and frozen (-18ºC). Finally, the samples were stored in isothermal boxes containing recyclable ice and forwarded to the chemical analyses laboratory.

The values of daily intake, Recommended Dietary Allowances (RDA) or Adequate Intakes (AI), as well as the Upper Intake Levels (UL) recommended by the Institute of Medicine (IOM) for the minerals analyzed were used as a reference for adults and elderly of both genders. For the purpose of this study, an adult was an individual between 19 and 59 years old, and an elderly was an individual > 60 years old. The percentage of adequacy of each mineral supplied by the regular, blend and soft diets, alone or combined with a complementary snack, was calculated for each gender and age group. When there was a difference in the daily recommendation for the mineral within the age group, we adopted the highest value of the recommendation, for as long as it did not exceed the UL.

Reagents and Standards curves

All reagents were analytical grade reagents. High purity deionized water (resistivity 18.2 MΩ) obtained using the Milli-Q water purification system (Millipore, Bedford, MA, USA) was used throughout. All glassware was cleaned by soaking in 20% (v/v) HNO_3 for three hours, rinsed three times with Milli-Q water and dried before use.

For the standard curves, a multi element standard solution was prepared in 5% HCl (v/v) from stock solutions of 10,000 mg/L of Ca, K, Mg, Na (Merck, Darmstadt, Germany) and at 1,000 mg/L for Cu, Mn, Fe, Se, Zn (Merck, Darmstadt, Germany). The concentration ranges of the standard solutions were: 0.01 to 1 mg/L of Cu, Fe, Mn and Zn; 1.01 to 101 mg/L of Ca, Mg, K, P and Na; 0.01 to 0.5 mg/L of Se.

Sample Digestion

Calcium, potassium, magnesium, manganese, phosphorus, copper, zinc

Five grams of sample (wet weight) were weighed into porcelain crucibles and incinerated in a furnace at 450 ºC for 10 hours. The ashes were dissolved in 2.5 mL of concentrated hydrochloric acid (Merck, Darmstadt, Germany) and diluted to 25 mL with deionized water in volumetric flasks. Analyses were carried out in duplicate.[12]

Iron

Two grams of sample were transferred into 25 ml volumetric flasks and 5 mL concentrated hydrochloric acid (Merck, Darmstadt, Germany) were added. The volumetric flasks were shaken for 2 hours in an orbital

shaker and after this period, the extract was diluted to level with deionized water. It was then filtered through a quantitative filter paper. Determinations were carried out in duplicate.[13]

Selenium

Two grams of homogenized sample were weighed into a 100 mL beaker, 25 mL of concentrated nitric acid (Merck, Darmstadt, Germany) were added and the suspension heated up to 180ºC for 2h on a hot plate. The extract was cooled and 7 mL of hydrogen peroxide (Merck, Darmstadt, Germany) were added. The extract was gradually heated to 180°C until the volume was reduced to about 10 mL. The solution was cooled and quantitatively transferred to a 25 mL volumetric flask. The volume was completed with a hydrochloric acid solution 5% (v/v).[14]

Sample blanks were prepared in the laboratory in a similar manner to that of the field samples for all methodologies.

Instrumentation

Quantification of mineral elements was performed by inductively coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP OES), using a VARIAN, model Vista MPX (Mulgrave, Australia), equipped with a radiofrequency source (RF) of 40 MHz, a simultaneous multi element detector of solid state type CCD (Charge Coupled Device), peristaltic pump, nebulizing chamber, and a nebulizer sea spray. The system was controlled by the software ICP Expert, utilizing argon with purity of 99.996% (Air Liquid, SP, Brazil) both as plasma liquid and auxiliary gas. The operating conditions were: potency, 1000 W; nebulizing rate, 0.9 L/min; flow rate of argon and the auxiliary gas, 1.5 and 15 L/min; integrating and reading times, 10 and 3 s; number of replicates, 3. The wavelengths (nm) used were: Ca, 317.933 nm; Cu, 324.754 nm; Fe, 259.940 nm; K, 766.491 nm; Mg, 279.553 nm; Mn, 257.610; Na, 589.592 nm; P, 213.618 nm; Zn, 206.200 nm and Se, 196.026.

Quality assurance

All analytical methods were developed and validated for precision and accuracy by means of reference material analysis with certified values for the elements determined: Typical Diet (1548a), of the National Institute of Standards and Technology (NIST).

Statistical analysis

The Stata/MP 11.1 for Mac (StataCorp®) was employed for data analysis. Results are expressed as arithmetic mean and standard deviation. The normal distribution of variables was checked by the Shapiro-Wilk test. The comparisons were done using the Student's t-test and analysis of variance (ANOVA) for parametric conditions and the Kruskall-Wallis test when conditions were non-parametric. Means were compared using the Tukey's test or Mann Whitney U test, respectively. Level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

The accuracy and precision of our results were checked against analyzed certified reference material Typical Diet 1548a (NIST). Eight repetition analyses were performed for these analytical procedures. The results showed compatibility between the certified and the analytical values, and the recovery of mineral elements was complete for most of them. For all elements the results of the accuracy varied from 84 to 104%, and the precision varied from 3 to 10%.

The values of minerals supplied by the hospital meals that make up each of the three diets analyzed are shown in table II. The regular, blend and soft diets exhibited differences in the total daily amounts of Ca, Cu, K, Mg, Mn and Na ($p < 0.05$). Except for Se, the types of meals differed ($p < 0.05$) in the amounts of minerals supplied for breakfast, while collation and supper were equivalent in their mineral supply. In the lunch, except for K, all minerals exhibited differences between diets ($p < 0.05$). The largest differences among the diets ($p < 0.03$) occurred with regard to calcium and sodium, particularly between snacks and dinners. The amounts of Ca, Fe, Mg, Na and Zn in snacks ($p < 0.01$) and, Ca, Cu, K, Mg, Na and P in dinners, showed differences between diets ($p < 0.01$).

In relation to the complementary snack, table III shows that the level of minerals provided by the complementary snack meal differed in the levels of Ca, Cu, Fe, K, and Mn, comparing the morning and afternoon prescriptions. The amount of Mn was on average two times higher in the complementary snack offered in the afternoon.

Table IV exhibits the amounts of minerals supplied by the regular, blend and soft diets, alone or combined with the complementary snack. This table also compares the mineral supply with the Dietary Reference Intakes (DRIs) showing the percentage of adequacy that results from both the diet alone and the diet associated with the complementary meal for both genders and age groups. In a general manner, table V carries the mineral mean value delivered by each diet and evaluates its adequacy by comparing with the corresponding RDI.

The regular diet met the RDA for Mn, P and Se for both genders and age groups, and for Mg for adult and elderly females. Calcium, K and Zn, on the other hand, were below the recommended levels for both genders and age groups, while Fe was inadequate for adult

Table II
Amount of minerals supplied by each meal through the regular, blend and soft diets

Element	*Diet*	*Amount of minerals supplied in each meal (mg/kg)*						
		Mean ± SD						
		Breakfast	*Collation*	*Lunch*	*Snack*	*Dinner*	*Supper*	*Total Daily*
Ca	Regular	160.34 ± 2.25[b]	7.16 ± 1.36	62.97 ± 8.24[c]	139.24 ± 26.62[b]	26.93 ± 4.44[b]	108.02 ± 69.67	504.67 ± 55.58[b]
	Blend	198.63 ± 5.38[b]	7.16 ± 1.36	54.22 ± 2.26[b]	157.12 ± 27.45[b]	120.29 ± 76.94[a]	108.02 ± 69.67	645.44 ± 36.96[b]
	Soft	348.17 ± 55.05[a]	7.16 ± 1.36	82.48 ± 16.81[a]	313.21 ± 26.25[a]	81.20 ± 12.18[a]	108.02 ± 69.67	940.24 ± 60.66[a]
Cu	Regular	0.13 ± 0.07[a]	0.03 ± 0.02	0.41 ± 0.07[a]	0.09 ± 0.02	0.19 ± 0.02[b]	nd	0.85 ± 0.03[a]
	Blend	0.11 ± 0.01[a]	0.03 ± 0.02	0.41 ± 0.04[a]	0.07 ± 0.03	0.32 ± 0.02[a]	nd	0.93 ± 0.05[a]
	Soft	0.07 ± 0.03[b]	0.03 ± 0.02	0.29 ± 0.04[b]	0.06 ± 0.02	0.22 ± 0.04[b]	nd	0.66 ± 0.08[b]
Fe	Regular	3.35 ± 0.39[a]	0.14 ± 0.09	3.71 ± 0.87[b]	2.09 ± 0.92[a]	4.57 ± 3.79	0.10 ± 0.07	13.97 ± 3.91
	Blend	1.12 ± 0.17[b]	0.14 ± 0.09	4.73 ± 0.37[a]	1.15 ± 0.27[b]	3.47 ± 0.36	0.10 ± 0.07	10.71 ± 0.48
	Soft	3.99 ± 1.71[a]	0.14 ± 0.09	3.09 ± 0.87[b]	3.55 ± 1.57[a]	3.90 ± 2.36	0.10 ± 0.07	14.76 ± 3.52
K	Regular	394.30 ± 16.70[b]	22.70 ± 15.26	889.90 ± 86.16	372.38 ± 160.36	323.84 ± 35.05[c]	157.58 ± 93.76	2,160.71 ± 23.55[b]
	Blend	457.64 ± 21.89[a]	22.70 ± 15.26	938.95 ± 83.94	395.80 ± 146.65	616.64 ± 44.05[a]	157.58 ± 93.76	2,589.33 ± 85.49[a]
	Soft	353.64 ± 24.00[b]	22.70 ± 15.26	941.62 ± 213.22	387.64 ± 92.18	537.74 ± 55.13[b]	157.58 ± 93.76	2,400.94 ± 274.07[b]
Mg	Regular	67.15 ± 3.08[a]	3.82 ± 1.36	127.69 ± 14.75[a]	64.08 ± 24.46[a]	57.26 ± 7.68[a]	19.87 ± 12.19	339.86 ± 5.89[a]
	Blend	38.29 ± 2.26[b]	3.82 ± 1.36	68.21 ± 6.60[b]	33.75 ± 12.40[a]	47.93 ± 0.99[b]	19.87 ± 12.19	211.86 ± 9.57[b]
	Soft	29.81 ± 0.81[c]	3.82 ± 1.36	65.20 ± 18.56[b]	31.57 ± 9.29[b]	42.75 ± 2.45[c]	19.87 ± 12.19	193.02 ± 20.10[b]
Mn	Regular	0.40 ± 0.05[a]	0.03 ± 0.02	1.70 ± 0.08[a]	0.42 ± 0.11	0.90 ± 0.41	0.01 ± 0.01	3.46 ± 0.54[a]
	Blend	0.55 ± 0.26[a]	0.03 ± 0.02	1.28 ± 0.05[b]	0.29 ± 0.11	0.71 ± 0.03	0.01 ± 0.01	2.87 ± 0.19[a]
	Soft	0.21 ± 0.07[b]	0.03 ± 0.02	0.65 ± 0.18[c]	0.23 ± 0.11	0.57 ± 0.07	0.01 ± 0.01	1.71 ± 0.13[b]
Na	Regular	606.84 ± 51.18[a]	7.79 ± 2.23	2,036.4 ± 282.20[a]	422.75 ± 169.62[a]	1,519.88 ± 162.57[a]	81.98 ± 41.13	4,675.62 ± 355.54[a]
	Blend	333.14 ± 25.26[b]	7.79 ± 2.23	2106.9 ± 64.22[a]	265.61 ± 6.64[b]	1,391.84 ± 251.82[a]	81.98 ± 41.13	4,187.28 ± 164.24[b]
	Soft	148.64 ± 9.06[c]	7.79 ± 2.23	1,427.6 ± 263.43[b]	158.41 ± 23.37[c]	766.66 ± 48.21[b]	81.98 ± 41.13	2,591.05 ± 263.43[c]
P	Regular	208.97 ± 9.47[c]	2.23 ± 1.09	322.96 ± 20.71[a]	187.60 ± 35.24	202.13 ± 50.49[b]	104.88 ± 63.45	1,028.77 ± 47.62
	Blend	236.03 ± 2.16[b]	2.23 ± 1.09	329.62 ± 10.51[a]	195.63 ± 36.94	328.73 ± 90.55[a]	104.88 ± 63.45	1,197.13 ± 60.26
	Soft	258.70 ± 31.63[a]	2.23 ± 1.09	190.30 ± 34.53[b]	252.84 ± 33.40	165.82 ± 20.93[b]	104.88 ± 63.45	974.76 ± 75.56
Zn	Regular	1.14 ± 0.05[c]	0.03 ± 0.02	2.81 ± 0.63[b]	1.06 ± 0.27[b]	2.24 ± 0.76	0.47 ± 0.29	7.76 ± 1.41
	Blend	1.34 ± 0.01[b]	0.03 ± 0.02	4.79 ± 1.81[a]	1.11 ± 0.24[b]	4.46 ± 1.59	0.47 ± 0.29	12.21 ± 0.81
	Soft	4.11 ± 0.94[a]	0.03 ± 0.02	2.64 ± 0.31[b]	3.15 ± 0.40[a]	3.57 ± 1.81	0.47 ± 0.29	13.98 ± 2.28
Se	Regular	na	na	na	na	na	na	0.06 ± 0.03
	Blend	na	na	na	na	na	na	0.07 ± 0.02
	Soft	na	na	na	na	na	na	0.04 ± 0.03

Nd: Below detection level; [a,b,c]Different letters in the same column indicate significant differences for the same element in the three diets meal ($p < 0.05$).

Table III
Amount of minerals provided by complementary snacks

Element (mg)	*Morning complementary snack*	*Afternoon complementary snack*	*Total Daily*
Calcium	19.54 ± 1.77*	16.86 ± 1.13*	36.40 ± 1.99
Copper	0.05 ± 0.01*	0.08 ± 0.01*	0.13 ± 0.02
Iron	0.45 ± 0.15*	0.95 ± 0.27*	1.40 ± 0.38
Potassium	22.17 ± 0.13*	20.28 ± 1.26*	42.45 ± 1.17
Magnesium	2.34 ± 0.32	2.71 ± 0.26	5.05 ± 0.50
Manganese	0.22 ± 0.09*	0.44 ± 0.08*	0.66 ± 0.16
Sodium	77.00 ± 6.27	73.15 ± 4.40	150.15 ± 9.88
Phosphorus	15.98 ± 1.15	16.07 ± 1.47	32.04 ± 2.04
Zinc	0.83 ± 0.15	0.53 ± 0.48	1.35 ± 0.30
Selenium	0.05 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.13 ± 0.04

*Signifies a significant difference between offered periods ($p < 0.05$).
(Mean ± SD).

females. Sodium was the only one mineral whose level was above the UL, and the amount was even higher when including the complementary snack, which was essential to attain adequacy in Cu. The regular diet supplied a higher amount of Cu and Mn than the soft diet ($p < 0.05$), in addition to supplying more Mg and Na than the soft and the blend diets ($p < 0.01$). However, the regular ranked lowest in Ca ($p = 0.008$) (tables IV and V).

The blend diet offered the best supply of minerals, except for Ca, K and Mg that were below recommendations for both genders and age groups, while the Fe concentration was inadequate for adult women. No mineral exceeded the UL value, except for Na. The blend diet supplied less Ca than the soft diet ($p < 0.02$), but more Cu, Mn and Na than the soft diet ($p < 0.05$). It also presented a lower amount of Mg ($p = 0,007$) and more K than the regular diet (tables IV and V).

The soft diet presented the highest number of mineral inadequacies according to the RDAs. The values of Ca, Cu, K, Mg, Mn and Se were below those recommended for both genders and age groups. The amount of Fe was also insufficient for adult women. Compared with others, this diet showed the lowest amounts of Cu, K,Mn, Mg and Na ($p < 0.05$) and less Mg than regular diet ($p = 0.005$), but the highest amounts of Ca ($p < 0.02$). Only the level of Na was above the UL (tables IV and V).

Discussion

Few studies have analyzed minerals in hospital diets on a meal-by-meal basis that could be used to compare with the results of the present survey. Study evaluated the amount of Mn in breakfast, lunch and dinner in the hospital of Motril (Spain). The average amounts of Mn supplied by the meals were as follows: breakfast, 0.67 mg; lunch, 1.45 mg; and dinner, 0.98 mg. The study also detected that the mean daily intake of Mn was 3.05 mg.[15] Those values were similar to those observed in the regular and blend diets of the present study (Table II). We should highlight the fact that the total daily supply of Mn was similar, even though the number of meals that comprised the diets was different. The patients in the present study received three additional meals (collation, complementary snack and supper). However, low levels of Mn were detected in the collation and supper, thus permitting the results to be similar.

In 2005, the American Dietetic Association (ADA) took a stand in relation to the use of nutrients oral supplementation, stating that its use might help some individuals meet their nutritional needs when their diet does not supply adequate amounts of vitamins and minerals. The document also mentions the importance of fractioning the nutrient supply due to the fact that absorption tends to be higher when nutrients are offered in smaller doses and higher frequency, rather than in a single dose.[16] Therefore, the two distinct schedules for the complementary snack adopted by the Belo Horizonte hospital, can be helpful for the patient's general state of health.

The prescription of complementary snack is often designed for patients who receive the blend or soft diets, including those with impaired deglutition capacity. The regular diet is prescribed to patients who do not need texture alterations while the blend diet comprises foods in which the tissues are softened by mechanical action or cooking to facilitate the chewing and digestion. The soft diet, on the other hand, comprises even softer foods than the blend diet, with predominantly liquid foods, very soft or mashed foods, and is offered to individuals who have chewing or deglutition difficulties and cannot ingest foods with double consistency or thin liquids.

Consistency alterations of blend and soft diets often results in the modification (dilution) of the nutrient content.[17] Therefore, studies suggest that modified consistency diets may contribute to the nutritional inadequacy for the patient, that is, they do not supply enough nutrients.[3,4]

Table IV

Percentage of adequacy of minerals supplied by the regular, blend and soft diets, alone or combined with complementary snack (CS), according to nutritional recommendations by gender and age groups

Mineral	Mean daily supply (mg)		% of adequacy of supply to RDA#							
			Regular Diet							
			Male				Female			
	Regular	Regular + CS*	Adult	Adult + CS	Elderly	Elderly + CS	Adult	Adult + CS	Elderly	Elderly + CS
Ca**	504.7[b]	541.07[b]	50.5	54.1	42.1	45.1	50.5	54.1	42.1	45.1
Cu	0.8[ax]	0.98[ay]	93.5	108.5	93.5	108.5	93.5	108.5	93.5	108.5
Fe	14.0	15.36	174.6	192.0	174.6	192.0	77.6	85.4	174.6	192.0
K**	2,160.7[bx]	2,203.17[by]	46.0	46.9	46.0	46.9	46.0	46.9	46.0	46.9
Mg	339.9[a]	344.91[a]	80.9	82.1	80.9	82.1	106.2	107.8	106.2	107.8
Mn	3.5[a]	4.12[a]	150.5	179.0	150.5	179.0	192.3	228.8	192.3	228.8
Na**	4,675.6[a]	4,825.76[a]	311.7	321.7	359.7	371.2	311.7	321.7	359.7	371.2
P	1,028.8	1,060.8	147.0	151.5	147.0	151.5	147.0	151.5	147.0	151.5
Zn	7.8	9.11	70.5	82.9	70.5	82.9	97.0	113.9	97.0	113.9
Se	0.06	0.07	107.3	130.9	107.3	130.9	107.3	130.9	107.3	130.9
			Blend Diet							
	Bland	Bland +CS*								
Ca**	645.4[b]	681.8[b]	64.5	68.2	53.8	56.8	64.5	68.2	53.8	56.8
Cu	0.9[ax]	1.1[ay]	103.0	118.0	103.0	118.0	103.0	118.0	103.0	118.0
Fe	10.7[x]	12.1[x]	133.9	151.3	133.9	151.3	59.5	67.2	133.9	151.3
K**	2,589.3[a]	2,631.8[a]	55.1	56.0	55.1	56.0	55.1	56.0	55.1	56.0
Mg	211.9[b]	216.9[b]	50.4	51.6	50.4	51.6	66.2	67.8	66.2	67.8
Mn	2.9[ax]	3.5[ay]	124.7	153.3	124.7	153.3	159.3	195.8	159.3	195.8
Na**	4,187.3[b]	4,337.4[b]	279.2	289.2	322.1	333.6	279.2	289.2	322.1	333.6
P	1,197.1	1,229.2	171.0	175.6	171.0	175.6	171.0	175.6	171.0	175.6
Zn	12.2[x]	13.6[y]	111.0	123.3	111.0	123.3	152.6	169.5	152.6	169.5
Se	0.07	0.08	120.0	143.6	120.0	143.6	120.0	143.6	120.0	143.6
			Soft Diet							
	Soft	Soft +CS*								
Ca**	940.2[a]	976.6[a]	94.0	97.7	78.4	81.4	94.0	97.7	78.4	81.4
Cu	0.7[bx]	0.8[by]	73.1	88.0	73.1	88.0	73.1	88.0	73.1	88.0
Fe	14.8	16.2	184.5	201.9	184.5	201.9	82.0	89.8	184.5	201.9
K**	2,400.9[b]	2,443.4[b]	51.1	52.0	51.1	52.0	51.1	52.0	51.1	52.0
Mg	193.0[b]	198.1[b]	46.0	47.2	46.0	47.2	60.3	61.9	60.3	61.9
Mn	1.7[bx]	2.4[by]	74.3	102.9	74.3	102.9	94.9	131.5	94.9	131.5
Na**	2591.1[c]	2741.2[c]	172.7	182.7	199.3	210.9	172.7	182.7	199.3	210.9
P	974.8	1,006.8	139.3	143.8	139.3	143.8	139.3	143.8	139.3	143.8
Zn	14.0	15.3	127.1	139.4	127.1	139.4	174.7	191.6	174.7	191.6
Se	0.04	0.06	80.0	103.6	80.0	103.6	80.0	103.6	80.0	103.6

#RDA = Recommended Dietary Allowances.

*CS = With complementary snack.

**AI = Adequate Intakes.

[a,b,c]Indicate significant differences among regular, blend and soft diets, or Regular+CS*, Blend+CS* and Soft + CS*.

[x,y]Stand for significant differences in a mineral supply between the diet with and without complementary snack.

Inadequate nutrition has a strong influence on the health of an individual. It is estimated that 20 to 60% of diseases result from the insufficient intake of nutrients.[26] The intake of nutrients by the North-American population has been reported insufficient, specifically with regard to Ca, Mg and K.[16] A study carried out in Slovenia evaluated the amount of minerals in the food served at 51 institutions for the elderly. The concentrations of Ca, Mg, Mn, Cu, Cr, Zn, Se, and I were at least 40% below the RDA.[18] The hospital diets in the present study also presented a deficit in the supply of minerals, mainly Ca, Mg and K, and an excessive amount of Na.

The supply of Ca was insufficient in all the diets studied (table IV), with the lowest level in the regular diet (504 mg) followed by the blend diet (645 mg). The highest amount of Ca in the soft diet might be explained by the fact that milk is the main food component in this diet. In France, researchers estimated that the mean supply provided by the three main meals

Table V
Average daily value of minerals carried by the regular soft and pasty diets

Mineral	*Regular diet (mg/day)*	*Blend diet (mg/day)*	*Soft diet (mg/day)*
Calcium	504.7*	645.4*	940.2*
Copper	0.8*	0.9	0.7*
Iron	14.0#	10.7#	14.8#
Potassium	2,160.7*	2,589.3*	2,400.9*
Magnesium	339.9+	211.9*	193.0*
Manganese	3.5	2.9	1.7*
Sodium	4,675.6	4,187.3	2,591.1
Phosphorus	1,028.8	1,197.1	974.8
Zinc	7.8*	12.2	14.0
Selenium	0.06	0.07	0.04*

*Mineral content below the recommended levels for both genders and life stages.
#Mineral content below the recommendation only for adult women.
+Mineral content below the recommendation only for adult and elderly men.
Bold: Mineral contents above UL.

(breakfast, lunch and dinner) was 642 mg for individuals who ate out,[19] while Pokorn et al. (1998) reported a mean value of 600 mg supplied by the total of the daily meals provided at institution for the elderly.[18]

Copper was below the RDA in the soft and regular diets, reaching the recommendation when the complementary snack was added (table IV), mainly when it was offered in the afternoon. A study carried out in France estimated the mean intake of copper in 0.93 mg/day,[19] while researchers in Slovenia detected a mean of 0.9 mg/day.[18] In Brazil, a study involving meals for institutionalized elderly reported adequate amounts of Cu in blend and semi-liquid diets, with mean values of 1.45 and 1.51 mg/day, respectively.[20]

The amount of Fe found in all types of diets was insufficient for adult women due to their increased requirements in that life stage. Since among hospitalized patients iron deficiency anemia ranges between 27 and 41%,[21-23] this situation can be further aggravated by offering iron deficient meals. In France, researchers have detected a mean daily supply of 12.3 mg of Fe in the regular diet,[19] a value even lower than that detected in the soft and blend diets. Researchers found a mean daily supply of 16 mg of Fe in the soft diet served to institutionalized elderly in Brazil.[20]

Potassium was below the RDA in all the diets studied, the highest level being found in lunch, followed by dinner and the snack (table II). In Brazil, study reported maximum levels of the mineral on days in which the meals include dinner soups, reaching 2,500 mg of K, still below the recommended value.[20] Noel et al. (2003) in turn estimated the mean supply of K in 3,640 mg/day, which neither did not meet the recommendation either.[19]

Magnesium also fell short of the recommendations in the three meals studied, with lunch having the highest concentration (table II). Noel et al. (2003) and Pokorn et al. (1998) estimated the mean daily intake of Mg in 192 and 200 mg/day, respectively, both values lower than the nutritional recommendations.[18,19] Passos and Ferreira (2010) reported a daily supply of 376 mg of Mg in the semi-liquid diet, insufficient to meet the RDA standard.[20]

The amount of Mn was insufficient only in the soft diet for both genders, reaching adequacy when a snack was added (table IV). The additional afternoon snack provided significantly higher amounts of Mn than the same snack given in the morning (table III). Lunch and dinner were the greatest sources of Mn (table II), in agreement with results other studies.[18,19]

Zinc was below the recommended levels for adults only in the regular diet and the addition of a complementary snack raised the level to adequacy for women (table IV). Lunch and dinner were also the main meals supplying Zn (table II) due to beef they contain.

With regard to Se, only the soft diet supplied insufficient amounts (0.04 mg) if served without the complementary snack, thus alerting to the importance of soft diets being prescribed along with complementary meals (table III). Noel et al. (2003) and Pokorn et al. (1998) have reported in their studies daily means of 0.07 and 0.03 mg of Se, respectively.[18,19]

Sodium was the only mineral whose levels were above the UL in all the diets, for both genders and age groups. The amount of Na in the regular diet was 203.3% above the UL and 209.7% when associated with complementary snack. Its levels in the blend and soft diets were above the UL in 182 and 111.3%, rates that increased to 188.6 and 192.0% with complementary snack, respectively.

In Brazil, a study in a long term stay institution for the elderly detected a mean daily amount of sodium supplied in blend diets of 3,526 mg,[20] while Noel et al. (2003) reported this amount as being 3,420 mg/day.[19]

The mineral imbalance involving excessive Na and inadequate levels of K, Ca and Mg favors hypertension,

coronary disease, among other health problems.[24-26] Considering that the average hospitalization period in Brazil is about six days,[27] susceptible patients receiving these diets could unnecessarily worsen their condition.

The doses supplied by the diets represent the total daily supply of nutrients, rather than their actual intake. This limitation was also pointed out by others researchers.[18] In this sense, if the patients do not consume the meals in their entirety, the mineral inadequacies can be correspondingly widened. Only in the case of Na this situation would be inverted.

Finally, the combination of a diet with its complementary snack was found to be a useful means to increase the delivery of the minerals in short supply: Cu and K in the regular diet, Cu, Fe Mn and Zn in the blend diet and Cu and Mn in the soft diet. However, only for Cu in the regular diet, and Mn and Se in the soft diet, the snack is likely to promote the supply from inadequate to adequate, in contrast to Na, which may increase the risk of toxicity even further.

It becomes advisable therefore to adopt judicious mineral balance policies in the preparation of hospital meals including the use of mineral mixes or supplements and a commensurate reduction in the use of common salt, departing from traditional Brazilian cooking habits. With regards to oral diets, the incorporation of modern concepts on functional foods, such as the properties of spices as vehicles of trace minerals and bioactive substances (ex. cinnamon) may also facilitate the implementation of the proposed road to nutritional adequacy in the mineral status of hospitalized patients.

Considering that malnutrition among hospitalized patients constitutes a highly prevalent healthcare problem with very high costs associated[28], prescription of nutritional supplementation, replacing the complementary snack, can be helpful to improve nutritional status[29,30] or prevents malnutrition in those patients who do not meet their nutritional needs with an oral diet.[30]

Conclusions

Upon evaluation of the mineral contents of the three oral diets offered to patients at an important hospital of a large Brazilian metropolis the authors find that at present it is not possible to ignore the health risks that patients are exposed to due to the lack of some basic training on diet formulation. Diets other than the regular diet, designed to meet special characteristics seem to bear a higher chances of imbalance. While the blend diet offered the best supply of minerals, but deficiencies in Ca, K and Mg, the soft diet carried the greatest number minerals below the RDA (Ca, Cu, K, Mg, Mn and Se) for both genders and age groups. Fe was below RDA for adult women in all diets, and sodium was the only mineral that exceeded the UL. Serving any oral diet with its complementary snack increased the risk of toxicity further. The combined use of diet and complementary snack, however, could be effective to increase the amounts of lacking minerals; Cu in the regular, Zn in the blend, and Mn in the soft diet. However, only for Cu in the regular and Mn and Se in the soft diet, the snack made the supply of inadequate minerals meet the RDAs. The inclusion in the menu of foods that are source of the detected insufficient minerals might lead to remedy the levels of those minerals in such a way that it would contribute to improve the nutritional status of the patients.

Acknowledgements

The authors are grateful to FAPEMIG and CNPq for the financial support.

References

1. Moreno C, García MJ, Martinez C, Grupo GEAM. Análisis de situación y adecuación de dietas para disfagia en un hospital provincial. *Nutr Hosp* 2006; 21: 26-31.
2. Correia MITD, Campos ACL. Prevalence of Hospital Malnutrition in Latin America: The Multicenter ELAN Study. *Nutrition* 2003; 19: 823-5.
3. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, Sowa DC, Sheean PM, Braunschweig CI. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 427-33.
4. Dupertuis YM, Kossovsky MP,. Kyle WUG, Raguso CA, Genton L, Pichard C. Food intake in 1707 hospitalised patients: a prospective comprehensive hospital survey. *Clin Nutr* 2003; 22: 115-23.
5. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
6. Lima ML, Cruz T, Rodrigues LE, Bomfim O, Melo J, Correia R et al. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome: Evidence for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 257-62.
7. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Elements. Washington, DC: National Academy Press; 2001. Available from: http://www.iom.edu/Global/News%20Announcements/~/media/48FAAA2FD9E74D95BBDA2236E7387B49.ashx.
8. Renwick AG, Flynn A, Fletcher RJ, Muller DJG, Tuijtelaars S and Verhagen H Risk-benefit analysis of micronutrients. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1903-22.
9. Silva MR, Silva MS, Silva PRM, Oliveira AG, Amador ACC, Naves MMV. Composição em nutrientes e valor energético de pratos tradicionais de Goiás, Brasil. *Ciênc Tecnol Aliment* 2003; 23: 140-45.
10. Charrondiere UR, Vignat J, Moller A, Ireland J, Becker W, Church S et al. The European Nutrient Database (ENDB) for Nutritional Epidemiology. *J Food Compos Anal* 2002; 15: 435-51.
11. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Recommended Intakes for Individuals, Washington, DC: National Academy Press; 2004. Available from: http://iom.edu/en/Global/News%20Announcements/~/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/DRISummaryListing2.ashx.
12. Association of Official Analytical Chemists. Official method of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 18th ed. Gaithersburg: AOAC International; 2005. p. 15-8.
13. Morgano MA, Queiroz SCN, Ferreira MC. Determinação dos teores de minerais em sucos de frutas por espectrometria de emissão óptica em plasma indutivamente acoplado (ICP OES). *Ciênc Tecnol Aliment* 1999; 19: 344-8.

14. Olson OE, Palmer IS, Cary E. Modification of the official fluorimetric method for selenium in plants. *J Assoc Off Ana Chem* 1975; 58: 117-21.
15. Velasco-Ryenold C, Navarro-Alarcon M, De La Serrana HL, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Total and dialyzable levels of manganese from duplicate meals and influence of other nutrients: Estimation of daily dietary intake. *Food Chem* 2008; 109: 113-21.
16. American Dietetic Association (ADA). Position of the American Dietetic Association: Fortification and Nutritional Supplements. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 1300-11.
17. Caruso L, Simony RF, Silva ALND. Dietas hospitalares: Uma abordagem na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 2004.
18. Pokorn D, Stibilj V, Gregoric B, Dermelj M, Stupar J. Elemental composition (Ca, Mg, Mn, Cu, Cr, Zn, Se, and I) of daily diet samples from some old people's homes in Slovenia. *J Food Compos Anal* 1998; 11: 47-53.
19. Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using MO with ICP-MS detection: estimation of daily dietary intake. *Food Addit Contam* 2003, 20: 44-56.
20. Passos JP, Ferreira KS. Caracterização de uma instituição de longa permanência para idosos e avaliação da qualidade nutricional da dieta oferecida. *Alim Nutr* 2010; 21: 241-49.
21. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thorsdottir I. Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition* 2008; 24: 1116-22.
22. Nordyke RJ, Kim JJ, Goldberg G, Shaw M, Vendiola R, Batra D, et al. Impact of anemia on length of stay and charges in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 80.
23. Corrêa M, Baldessar MZ, Fissmer LEW, Fissmer JFW. Prevalência das anemias em pacientes hospitalizados. *Arq Catarin Med* 2004; 33: 36-41.
24. Olmos RD, Benseñor IM. Dietas e hipertensão arterial: Intersalt e estudo DASH. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 221-224.
25. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198-204.
26. Resnick LM, Oparil S, Chait A, Haynes RB, Kris-Etherton P, Stern JS et al. Factors affecting blood pressure responses to diet: the Vanguard Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 956-65.
27. Ministério da Saúde. Datasus: Informações de saúde. Internações Hospitalares do SUS-por local de internação–Brasil. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/rxuf.def
28. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K. The multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011; 26: 701-10.
29. Izaola O, Luis DA, Cuellar L, Terroba MC, Ventosa M, Martin T et al. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. *Nutr Hosp* 2010; 25: 793-96.
30. Gómez Candela C, Cantón Blanco A, Luengo Pérez LM, Olveira Fuster G. Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional. *Nutr Hosp* 2010; 25: 781-92.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):298-302
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Original

La polimedicación en mayores institucionalizados; su efecto sobre los niveles de vitamina B12, folato y homocisteína

U. Albers, G. Palacios, R. Pedrero-Chamizo, A. Meléndez, K. Pietrzik y M. González-Gross

ImFINE Research Group. Department of Health and Human Performance. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid. Spain.

Resumen

Objetivo: **Determinar qué tipo de medicamentos consume una población de ancianos institucionalizados en la Comunidad de Madrid y valorar la influencia de estos fármacos sobre las concentraciones de vitamina B12 (B12 y holotranscobalamina), folato sérico (FS) y homocisteína (Hcy).**

Metodología: **167 individuos (32% varones), edad media 83 ± 7 años, fueron categorizados dependiendo de si la variable bioquímica estaba dentro o fuera del intervalo de normalidad. Los medicamentos fueron agrupados según la clasificación ATC. Mediante una prueba exacta de Fisher se estudió la relación entre el consumo de un determinado grupo de fármacos y la alteración de los niveles de las variables bioquímicas.**

Resultados: **El consumo medio diario fue de 5 fármacos diferentes. Los más consumidos fueron psicolépticos y antiácidos (ambos 53%). Se observaron deficiencias de B12 (mediana 158,2 pg/mL; 10,7%), FS (5,3 ng/mL; 52,1%), holotranscobalamina (11,76 pmoL/L; 7,8%) y un 65,9% de hiperhomocisteinemia (19,4 µmoL/L). La toma de antianémicos normalizaba los valores de B12, los preparados urológicos y los corticosteroides los niveles de folato y los psicoanalépticos los de holotranscobalamina. La medicación contra obstrucciones pulmonares aumentaba los niveles de Hcy (todos $p < 0,05$).**

Conclusión: **La población estudiada presentaba una alta prevalencia de déficit de FS e hyperhomocisteinemia. El número elevado de medicamentos tomados simultáneamente hace difícil determinar qué fármacos son responsables de estas alteraciones.**

(*Nutr Hosp.* 2011;27:298-302)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5639

Palabras clave: *Ancianos institucionalizados. Polimedicación. Déficit de folato. Hiperhomocisteinemia.*

POLYMEDICATION IN INSTITUTIONALIZED ELDERLY AND ITS EFFECT ON VITAMIN B12, FOLATE, AND HOMOCYSTEINE LEVELS

Abstract

Aim: **To determine drug consumption in institutionalized elderly living in the Region of Madrid (Spain) and to assess the relationship between drug intake and biochemical parameters for vitamin B12 (Cobalamin and Holotranscobalamin), serum folate (SF) and homocysteine (Hcy).**

Methods: **167 subjects (32% men), mean age 83±7 years, were classified according to biochemical parameter levels (in or out of reference range) and drugs were classified according to ATC system. The relationship between drug intake and biochemical levels was studied by means of the Fisher exact test.**

Results: **The daily mean drug intake was 5. Psicoleptic and antiacid drugs were the most consumed (both 53%). Cobalamin (median 158.2 pg/mL; 10.7% of individuals), SF (5.3 ng/mL; 52.1%) and holotranscobalamin (11.76 pmoL/L; 7.8%) deficiencies were observed. Hyperhomocysteinaemia (19.4 µmoL/L) was present in 65% of population. Antiaenemic drug intake normalized cobalamin, urologic drug and corticosteroids SF and psicoanaleptics holotranscobalamin levels. Drugs against pulmonar obstruction increased Hcy concentration (all $p < 0.05$).**

Conclusion: **There is a high prevalence of SF deficiency and hyperhomocysteinaemia in the studied population. The elevated number of drugs taken simultaneously by each subject makes it difficult to analyze which drugs are responsible for those alterations.**

(*Nutr Hosp.* 2012;27:298-302)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5639

Key words: *Institutionalized elderly. Polypharmacy. Folate deficiency. Hyperhomocisteinaemia.*

Correspondencia: Marcela González-Gross.
Departamento de Salud y Rendimiento Humano.
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (INEF).
Universidad Politécnica de Madrid.
C/ Martín Fierro, 7.
28040 Madrid. España.
E-mail: marcela.gonzalez.gross@upm.es

Recibido: 17-VI-2011.
Aceptado: 24-XI-2011.

Abreviaturas

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de medicamentos.
B12: Vitamina B12.
FS: Folato sérico.
HoloTC: Holotranscobalamina.
Hcy: Homocisteína.

Introducción

El consumo de fármacos en los países industrializados se ha incrementado enormemente en las últimas tres décadas. Así, un estudio del año 1976 mostraba que un 34% de los ancianos consumían un máximo de 3 medicamentos al día, mientras que estudios más recientes estiman que la media diaria está entre 4 y 8 medicamentos por persona[1]. Los ancianos, por muy diversos motivos, son el principal grupo implicado. Representan el 17% de la población pero son los responsables del 70% del gasto farmacéutico[1]. Esta polimedicación no está exenta de riesgos ya que se la considera como el principal factor asociado a la aparición de efectos adversos, como pueden ser artrosis, enfermedades cardiovasculares, incontinencia, pérdida de apetito, problemas de deglución, alteraciones de los órganos de los sentidos, alteraciones cognitivas e incluso interacciones con la absorción de nutrientes[2,3].

Por otro lado, entre la población mayor se ha puesto de manifiesto la existencia de déficit de folato y vitamina B12 (Cobalamina, Cbl)[4,5] y de niveles altos de homocisteína (Hcy)[6]. Tanto la deficiencia de estas vitaminas como la hiperhomocisteinemia se asocian con el deterioro cognitivo[6,7], aumento del riesgo de osteoporosis[8], la rotura de cadera[9] y riesgo de enfermedades cardiovasculares[10]. Por último, la transcobalamina es una proteína de transporte de vitamina B12 en sangre, formando el complejo holotranscobalamina (HoloTC). Este complejo es internalizado por la célula vía un receptor específico, liberando posteriormente la Cbl en el interior de la célula. Estudios han mostrado que valores bajos de HoloTC pueden ser indicadores precoces de déficit de Cbl, que también se asocian con niveles altos de Hcy[11].

El objetivo principal de este trabajo descriptivo fue determinar el tipo de medicación recibida por personas mayores institucionalizadas en la Comunidad de Madrid y el estado de los parámetros bioquímicos asociados a la vitamina B12 (Cbl y HoloTC) y al folato sérico. Como objetivo secundario estaba el estudiar la posible influencia de esta polimedicación sobre los niveles de las variables bioquímicas anteriormente mencionadas, niveles que pueden a su vez alterar la salud del anciano.

Métodos

Dentro del contexto de un estudio más amplio de valoración del estado nutricional y vitamínico y su influencia sobre la salud de ancianos institucionalizados españoles[5], la muestra del presente estudio estaba constituida por 167 individuos procedentes de cuatro residencias para la tercera edad de la Comunidad de Madrid. 54 eran varones (32%) con una media de edad de 81 ± 8,5 años y 113 mujeres (68%) con una media de edad de 84 ± 6,04 años.

El estudio fue realizado en acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores revisiones, la última realizada en Edimburgo de 2000 y con la Convención sobre los Derechos Humanos y Biomedicina de Oviedo de 1997. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Granada. El consentimiento informado fue obtenido o bien del participante o bien del representante delegado.

Las muestras de sangre fueron obtenidas vía extracción venosa con sistema Vacutainer (Becton Dickinson, Francia) tras 12 horas de ayuno nocturno en la propia residencia. Los tubos se colocaron inmediatamente sobre hielo y una vez coagulados se centrifugaron a 3.000 g. El suero se congeló a -80º C hasta su análisis.

Las concentraciones en suero de Cbl, HoloTC, folato sérico y Hcy se determinaron mediante inmunoensayo en un autoanalizador AxSYM (Abbott Diagnostics, USA). El intervalo de referencia central del 95% establecido por el fabricante de los inmunoensayos eran los siguientes: HoloTC (19,1-119,3 pmoL/L), Hcy (4,72-14,05 µmoL/L), folato sérico (7,2-15,4 ng/mL) y Cbl (208-963,5 pg/mL).

La variable correspondiente a las concentraciones de cada uno de los parámetros bioquímicos a estudio se categorizó en concentración superior (Hcy) o inferior (Cbl, folato sérico, HoloTC) a los valores normales y en concentración dentro de la normalidad. Por su parte los medicamentos se agruparon en 39 grupos siguiendo el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química de Medicamentos ATC[12] de la OMS. La variable correspondiente a los grupos de medicación se clasificó en dos categorías: tomados o no tomados.

Para estudiar la posible influencia de las variables de medicación sobre las variables bioquímicas se utilizaron tablas de contingencia de Chi-cuadrado aplicando la prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas, con el programa SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) y un nivel de significación del 0,05.

Resultados

La población estudiada consumía un total de 858 fármacos de 292 marcas diferentes, lo que equivale a una media de 5,13 fármacos por residente. Más de la mitad de los residentes (59%) tomaban fármacos pertenecientes a cinco o más grupos ATC diferentes. Los grupos más frecuentemente consumidos fueron psicolépticos (grupo ATC N05), tomados por 83 residentes (53%), antiácidos (A02), tomados por 82 residentes (53%), antitrombóticos (B01) 47%y psicoanalépticos

Tabla I
Número y porcentaje de ancianos que consumen cada uno de los grupos ATC de medicamentos

*Grupo ATC**	*Definición*	*n*	*%*	*Grupo ATC**	*Definición*	*n*	*%*
N05	Psicolépticos	89	53	C07	Beta-bloqueantes adrenérgicos	11	7
A02	Fármacos para alt. relacionadas con la acidez	88	53	M05	Preparados para enfermedades óseas	10	6
B01	Antitrombóticos	78	47	C02	Antihipertensivos	9	5
N06	Psicoanalépticos	65	39	H03	Terapia tiroidea	9	5
C09	Fármacos para sistema renina-angiotensina	62	37	C05	Vasoprotectores	7	4
C03	Diuréticos	56	34	H02	Corticosteroides sistémicos	7	4
N02	Analgésicos	53	32	C04	Vasodilatadores periféricos	6	4
A06	Laxantes	43	26	M04	Antigotosos	6	4
C01	Terapia cardíaca	36	22	L02	Terapia endocrina	5	3
A12	Suplementos minerales	25	15	A03	Fármacos para alt. gastrointestinales	4	2
C08	Bloqueantes de canales de calcio	24	14	J01	Antibacterianos, uso sistémico	3	2
R03	Med. contra alteraciones obst. pulmonares	23	14	A05	Terapia hepatobiliar	2	1
B03	Antianémicos	18	11	N07	Otros fármacos para el sistema nervioso	2	1
A10	Antidiabéticos	17	10	R05	Preparados para la tos y el resfriado	2	1
C10	Agentes modificadores de los lípidos	17	10	A11	Vitaminas	1	1
G04	Preparados urológicos	17	10	D03	Prep. para el tratamiento de héridas y úlceras	1	1
N03	Antiepilépticos	17	10	D06	Antibióticos para uso dermatológico	1	1
S01	Oftalmológicos	17	10	G02	Otros productos ginecológicos	1	1
N04	Antiparkinsonianos	13	8	R06	Antihistamínicos, uso sistémico	1	1
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	12	7				

*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

(N06) 39%. La tabla I presenta los resultados completos sobre los grupos de medicamentos consumidos.

La tabla II muestra los valores de las variables bioquímicas tanto de la población global como de la población con alguna de estas variables fuera del intervalo de referencia. Se observó déficit de Cbl en el 10,7%, de folato sérico en el 52,1% y de HoloTC en el 8% de los residentes. Un 65,9% presentaba una leve hiperhomocisteínemia (mediana Hcy = 19,31 µmol/L).

La influencia de las variables de medicación sobre las variables bioquímicas fue significativa para la Cbl y los medicamentos antianémicos (grupo ATC B03, $p < 0,05$). El porcentaje de sujetos con déficit de Cbl era mayor para el grupo que no tomaba antianémicos. La concentración de Hcy aumentaba de forma significativa por la toma de medicamentos contra las alteraciones obstructivas pulmonares (R03, $p < 0,05$), el déficit de HoloTC fue menor cuando se consumían fármacos psicoanalépticos (N06, $p < 0,05$) y el porcentaje de ancianos que presentaban déficit de folato sérico era menor si tomaban preparados urológicos (G04, $p < 0,05$) o corticosteroides sistémicos (H02, $p < 0,05$). Tanto para Hcy, Cbl y HoloTC el patrón de porcentajes era el mismo, mientras que el folato sérico mostraba un patrón inverso entre toma o no de medicamentos (fig. 1).

Discusión

La primera contribución que aporta este estudio es una aproximación al tipo de medicamentos que consume al día la población de ancianos institucionalizados de la Comunidad de Madrid, datos que a día de hoy son escasos.

La segunda información es el elevado porcentaje de ancianos con concentraciones consideradas como patológicas, principalmente para la Hcy (hiperhomocisteínemia) y para el folato sérico (déficit). Estos por-

Tabla II
Concentraciones de las variables bioquímicas en función de la población

	Población global			*Población con concentraciones fuera del intervalo de referencia*					
	mediana	*p25*	*p75*	*Condición**	*n*	*%*	*mediana*	*p25*	*p75*
Hcy (µmol/L)	15,91	13,2	20,29	> 14,05	110	65,9	19,31	16,03	21,98
Folato sérico (ng/mL)	6,9	5,3	9,4	< 7,20	87	52,1	5,3	4,45	6,3
HoloTC (pmol/L)	46	29,53	62,26	< 19,10	13	7,8	11,76	7,45	17,43
B12 (pg/mL)	390,35	288,92	499,92	< 208	18	10,7	158,2	139,4	178,8

*Concentraciones mínimas o máximas a partir de las cuales se considera la variable bioquímica fuera del intervalo de normalidad.

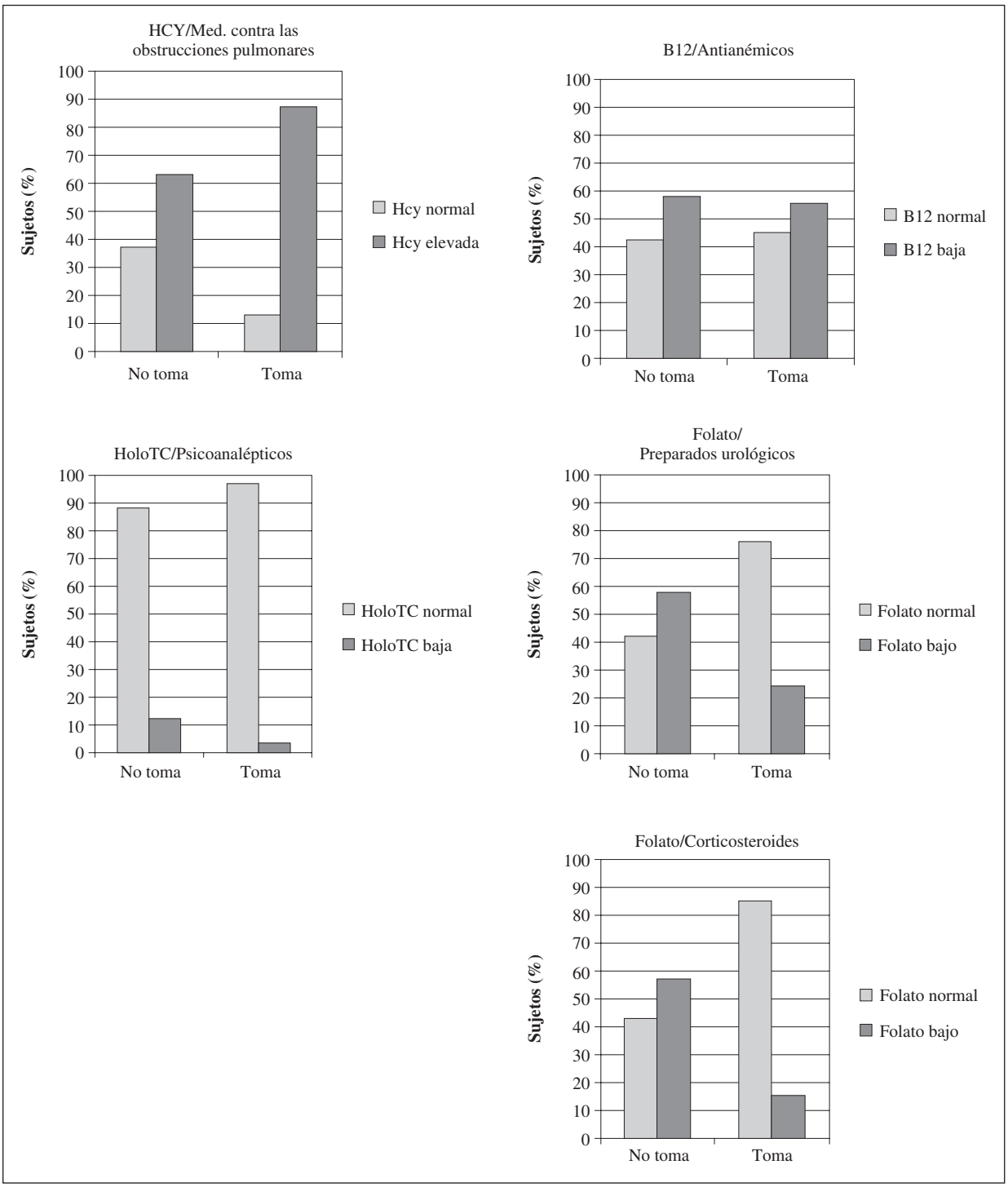


Fig. 1.—Porcentaje de sujetos fuera y dentro del intervalo de referencia de HCY, B12, HoloTC y Folato en función de la toma o no de medicamentos.

centajes son muy similares a los encontrados por otros autores en poblaciones de mayores institucionalizados[5,11], salvo en el caso de la HoloTC cuyo porcentaje de sujetos con déficit era menor que el descrito en estos trabajos. La razón es la utilización de diferentes puntos de corte del déficit de HoloTC. En nuestro estudio se utilizó el recomendado por el fabricante del inmunoensayo (19,10 pmol/L) mientras que otros autores utilizan puntos de corte más elevados, entre 30 y 40 pmol/L dependiendo del procedimiento de medida utilizado[11]. El déficit de folato puede ser corregido mediante una dieta rica en folato o incluso con suplementación con folato. Sin embargo, la hiperhomocisteinemia, aún siendo leve, tiene más difícil solución, ya que no siem-

pre es debida a una falta de B12 o folato[10]. De ahí la importancia de realizar un seguimiento frecuente de los niveles de homocisteína en este tipo de población, conociendo la relación existente entre hiperhomocisteinemia y aumento del riesgo de evento cardiovascular y otros como se mencionó anteriormente.

Únicamente se encontró una influencia significativa sobre los niveles de Hcy con los medicamentos contra las obstrucciones pulmonares. Varios autores ya han descrito ligeras elevaciones de Hcy en patología obstructiva pulmonar, en particular el EPOC[13]. Por otro lado, también se sabe que los broncodilatadores derivados de la teofilina pueden elevar los valores de Hcy[14]. Por ello, la elevación de los niveles de Hcy en pacientes consumidores de este grupo de medicamentos podría ser debida a las razones expuestas anteriormente.

El grupo de medicamentos antianémicos, formados por compuestos de vitamina B12, folatos, hierro o una combinación de ellos, mostraban una influencia significativa sobre la normalización de los niveles de vitamina B12.

Los niveles de folato tendían a normalizarse bajo la influencia de los medicamentos psicoanalépticos tomados por los residentes, principalmente antidepresivos. Aquí la razón de esta influencia no está tan clara. Algunos estudios muestran que el riesgo de padecer demencia o depresión se acrecienta cuando los niveles de B12 y/o folato son bajos[6]. De hecho, se considera que la suplementación en B12 y folato puede potenciar la acción de los psicoanalépticos[15]. En realidad se desconoce si hay o no relación directa entre niveles de HoloTC y patologías depresivas o cognitivas. Por último, se desconocen los mecanismos o razones por los cuales los preparados urológicos o los corticoides sistémicos podrían aumentar los niveles de folato sérico.

La realización de un estudio estadístico que muestre la influencia de un grupo de medicación determinado sobre un parámetro bioquímico en este tipo de población es compleja. Una mayoría de sujetos consume medicamentos de más de cinco grupos distintos, lo que provoca una interrelación de todos los fármacos, haciendo difícil estudiar relaciones individuales entre fármaco y variable bioquímica. Como ejemplo, aunque exista una relación entre niveles de Hcy y de B12, los medicamentos que influían significativamente sobre una de las variables no influían sobre la otra. Otro problema añadido es la imposibilidad de trabajar con un grupo control de mayores que no tomen medicación alguna.

Conclusión

Nuestro estudio descriptivo sobre medicación en una población de mayores institucionalizados en la Comunidad de Madrid ha mostrado que la mayoría consumían un número muy elevado de fármacos al día. Gran parte de ellos presentaban niveles de las variables bioquímicas fuera del rango de normalidad, principalmente para Hcy y folato sérico, circunstancia que está relacionada con un mayor o menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares o cognitivas. Debido al alto número de medicamentos consumidos, no se puede establecer de forma aislada la influencia de estos sobre los niveles patológicos de vitaminas y Hcy.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con el apoyo financiero de Axis-Shield Diagnostics Ltd (Norway), Abbott Científica SA (Spain). Ulrike Albers disfruta de una beca predoctoral de la Universidad Politécnica de Madrid. Queremos agradecer a Laura Barrios su asesoramiento en el tratamiento estadístico de los datos y a la Asociación Familiares Alzheimer (AFAL, Spain) su apoyo en la realización del proyecto.

Referencias

1. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AI. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 152-162.
2. Gavilán E, Morales MT, Hoyos JA, Pérez AM. Polimedicación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. *Aten Primaria* 2006; 38: 476-82.
3. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63:177-186.
4. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-59.
5. González-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ et al. B-Vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 22-33.
6. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12: 309-313.
7. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Brit J Nutr* 2001; 86: 313-21.
8. Hermann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine – a newly recognized risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1111-17.
9. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Eng J Med* 2004; 350: 2042-49.
10. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 *vs* placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. A randomized trial. *JAMA* 2010; 303: 2486-2494.
11. Miller JW, Garrod MJ, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan M, Green R. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem* 2006; 52: 278-285.
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2007.
13. Seemungal TAR, Lun JCF, Davis G, Neblett C, Chinyepi N, Dookhan C et al. Plasma homocysteine is elevated in COPD patients and is related to COPD severity. *Int J COPD* 2007; 2: 313-321.
14. Fimognari FL, Loffredo L, Di Simone S, Sampietro F, Pastorelli R, Monaldo M et al. Hyperhomocysteinemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Nutr Metabol Cardiovas Dis* 2009; 19: 654-659.
15. Christensen H, Aiken A, Batterham PJ, Walker J, Mackinnon AJ, Fenech M et al. No clear potentiation of antidepressant medication effects by folic acid + vitamin B(12) in a large community sample. *Affect Disord* 2011; 130: 37-45.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):303-305
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Caso clínico

Encefalopatía hiperamoniémica; valoración y manejo nutricional a propósito de un caso

R. Oliva Rodríguez[1], Y. Suleiman Martos[2], J. L. Pereira Cunnil[1], P. Serrano Aguayo[1], C. García Alfaro[3] y P. P. García Luna[1]

[1]Unidad de Nutrición. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. [3]Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Resumen

El déficit de Ornitintranscarbamilasa (OTC) es un trastorno del ciclo de la urea ligado al cromosoma X. Se manifiesta en el varón como hiperamoniemia severa en los primeros días de vida. En la mujer la enfermedad es más leve. Diversas situaciones pueden provocar una descompensación con hiperamoniemia que puede ser letal o provocar daños neurológicos permanentes. Presentamos una mujer de 36 años que ingresó para cirugía y que sufrió una descompensación coincidiendo con infección de la herida quirúrgica. La hiperamoniemia provocó un deterioro neurológico con disminución del nivel de conciencia, tetraparesia y disfagia neurógena. Con tratamiento, que consistió en dieta hipoproteica, quelantes de amonio y medidas dialíticas, se consiguió controlar la hiperamoniemia y mejorar el estado neurológico. Este caso ilustra la importancia del soporte nutricional especializado de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea en el ámbito hospitalario por darse frecuentemente situaciones que favorecen las descompensaciones.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:303-305)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5493

Palabras clave: *Déficit de OTC. Hiperamoniemia. Adulto.*

HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY; NUTRITIONAL ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF A CASE

Abstract

OTC deficiency is a disorder of the urea cycle X-linked. It is manifested in men as severe hyperammonemia in the first days of life. In women the disease is milder severity. Various conditions cause decompensation with hyperammonemia. It could be fatal or cause permanent neurological damage. We report a 36 years old woman admitted for surgery, she suffered a decompensation in conjunction with surgical wound infection. Hyperammonemia caused neurological deterioration with decreased level of consciousness, tetraparesis and neurogenic dysphagia. The treatment consisting of low-protein diet, ammonium chelating drugs and dialytic measures, was effective in controlling hyperammonaemia and improving neurological status. This case illustrates the importance of nutritional support of patients with disorders of the urea cycle in the hospital because the descompensations are more frecuent here.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:303-305)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5493

Key words: *OTC deficiency. Hyperammonemia. Adult.*

Introducción

El ciclo de la urea es una ruta metabólica que transforma el nitrógeno procedente de la degradación de las proteínas en urea, soluble y menos tóxica. Para sintetizar la urea se necesitan 6 enzimas: N-Acetilglutamato sintetasa (NAGS); carbamilfosfato sintetasa (CPS), ornitin transcarbamilasa (OTC), argininosuccínico sintetasa (ASS), argininosuccínico liasa (ASL) y arginasa (ASA). El déficit de alguna de estas enzimas causan los trastornos del ciclo de la urea. En todos los casos, excepto en el déficit de arginasa se produce una hiperamoniemia que pone en peligro la vida y puede causar daños neurológicos permanentes.

El conocimiento de estas enfermedades, de las causas que pueden precipitar las descompensaciones y del adecuado manejo en la fase aguda es fundamental para minimizar consecuencias fatales.

Correspondencia: Rosario Oliva Rodríguez.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
C/ Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla. España.
E-mail: ros_oliva@hotmail.com

Recibido: 19-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Exposición del caso

Mujer de 36 años que ingresó para intervención quirúrgica de una lesión en 4º ventrículo cerebral sugestiva de tumor desmoide.

Fue diagnosticada a los 6 años de hiperamoniemia congénita que se confirmó en la edad adulta mediante estudio genético, presentando déficit de OTC por mutación heterocigota 407 A > 7 en el cromosoma X. Entre los antecedentes familiares destacaba la muerte de tres hermanos varones en los primeros días de vida por hiperamoniemia. Dos hermanas vivían sanas.

El tratamiento domiciliario consistía en medidas dietéticas con restricción proteica y suplementación de L-arginina. Un año antes del ingreso inició tratamiento con fenilbutirato sódico por hiperamoniemia a pesar de medidas dietéticas. Se mantenía estable sin descompensaciones graves en los últimos años.

A los 36 años se realizó una Resonancia Magnética craneal detectándose incidentaloma en 4º ventrículo compatible con tumor desmoide. A pesar de que se encontraba asintomática se decidió intervención quirúrgica para extirpar la lesión.

A su ingreso presentaba buen estado general, la exploración neurológica y los niveles de amonio eran normales con dosis de 1,5 g/día de fenilbutirato sódico.

Se intervino mediante craneotomía posterior sin complicaciones. La anatomía patológica informó que la lesión se trataba de un quiste epidermoide.

La evolución tras cirugía fue inicialmente buena, sin embargo, al quinto día postoperatorio, comenzó con inquietud que progresó a agitación, desorientación temporoespacial y temblor intencional. En el examen físico se detectaron signos de infección de la herida quirúrgica y la analítica urgente mostró hiperamoniemia de 114 mcmol/l (Valores de referencia (6.5-53 mcmol/l)). Con diagnóstico de encefalopatía hiperamoniémica, fue trasladada a Cuidados Intensivos (UCI). Se inició tratamiento con fenilbutirato sódico en dosis de 940 mg/g 7,5 g/12 h y benzoato sódico7,5 /8 h por sonda nasogástrica y l-arginina intravenosa. En cuanto al soporte nutricional se administró nutrición parenteral a base de glúcidos y lípidos, y posteriormente nutrición enteral hipoproteica a través de SNG.

La amoniemia fue aumentando a pesar del tratamiento médico hasta alcanzar 210 mcmol/l, iniciando entonces hemodiálisis y hemofiltración.

La evolución en UCI fue tórpida debido al difícil control de la hiperamoniemia (valores hasta 912 mcmol/l). La infección de la herida quirúrgica se resolvió con antibioterapia pero la paciente se complicó con una infección respiratoria por Acinetobacter Baumani y requirió traqueotomía percutánea para ventilación.

Tras dieciseis días en la UCI con el soporte antes comentado, la paciente estabilizada, aunque con importante deterioro neurológico, fue trasladada a la Unidad de Nutrición para continuar tratamiento. En el examen neurológico, respondía tan sólo a órdenes sencillas y presentaba una tetraparesia residual con disfagia neurógena. La amoniemia estaba controlada con cifras en torno a 50 mcmol/l.

Debido a la disfagia neurógena y para asegurar la ingesta adecuada se realizó Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) para nutrición enteral administrándose formula enteral hipoproteica con suplementos de aminoácidos esenciales (Suplena®, Laboratorios Abbott) por gastrostomía, según requerimientos calóricos por peso ajustado según Harris-Benedict, ajustando el Factor de Actividad y el Factor de Estrés por la Fórmula de Long.

A los pocos días del traslado sufrió una nueva descompensación hiperamoniémica debido a una reinfección respiratoria que se trató de forma conservadora decidido conjuntamente con la familia. Se instauró tratamiento antibiótico y se mantuvo tratamiento quelante del amonio con fenilbutirato y benzoato sódico. Debido al tratamiento con quelantes del amonio se produjo hipopotasemia e hipernatremia que fueron tratadas con sueroterapia, potasio y espironolactona.

Con dicho tratamiento la evolución general y neurológica fue favorable, con mejoría del nivel de relación y de la disfagia, permitiendo un manejo ambulatorio mediante tratamiento dietético y farmacológico, aunque en situación de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria.

Al alta se instauró programa de Nutrición Enteral Domiciliaria (NED) a través de la gastrostomía, previa enseñanza en el manejo de la NED al marido de la paciente. Siguió revisiones en consulta de Nutrición, manteniendo estabilidad clínica y analítica. Aumentó su nivel de autonomía, llegando a deambular por sí misma.

Desafortunadamente a los pocos meses del alta la paciente presentó una sepsis urinaria grave, no respondió al tratamiento intensivo y falleció. Durante este ingreso la paciente mantuvo amoniemias normales.

Discusión

El déficit de OTC es el trastorno del ciclo de la urea más frecuente. De herencia ligada al cromosoma X, en el varón la enfermedad se manifiesta como hiperamoniemia severa en los primeros días de vida mientras que en la mujer se presenta de forma más larvada.

En la edad adulta los requerimientos proteicos son estables y bajos, y es relativamente fácil mantener a los pacientes en un balance nitrogenado neutro[1]. No obstante existen circunstancias que pueden desencadenar una descompensación[2]; bien por aumento del catabolismo proteico (dietas bajas en proteínas[3], enfermedades febriles, infecciones, cirugía mayor o dosis altas de corticoides[4]), por aumento de la absorción de productos nitrogenados (dietas ricas en proteínas y hemorragias digestivas) o por inhibición del ciclo enzimático (el valproato de sodio inhibe a la enzima Carbamilfosfato sintetasa[5].

Los daños neurológicos se relacionan con la duración de la hiperamoniemia, por tanto el tratamiento ha de ser instaurado rápidamente.

El objetivo del tratamiento en la descompensación aguda es disminuir la hiperamoniemia mediante la restricción proteica, fármacos quelantes del amonio y medidas dialíticas si se precisan, asegurando una ingesta

energética adecuada con fuentes no proteicas para evitar el catabolismo proteico endógeno[6]. Es importante mantener adecuada hidratación con sueros glucosados, ya que la hipoperfusión tisular puede aumentar el catabolismo proteico e incrementar la amoniemia. Hay que ajustar los fluidos cuidadosamente ya que la sobrehidratación también puede aumentar el edema cerebral producido por la hiperamoniemia.

Inicialmente es necesario eliminar las proteínas de la dieta, mientras tanto se recomienda administrar glucosa y lípidos por vía parenteral para aportar los requerimientos energéticos . La dieta exenta de proteínas se mantendrá no más de 24-48 horas con el fin de evitar el catabolismo proteico endógeno. Se instaurará nutrición Enteral con dieta hipoproteica con aminoácidos esenciales a través de sonda nasogástrica (SNG). Debido al frecuente deterioro neurológico que presentan estos pacientes, en muchos casos con disfagia neurógena y bajo nivel de conciencia, deberá valorarse la realización de una GEP para alimentación si se prevé nutrición enteral por SNG de forma prolongada.

En la fase aguda, es necesario administrar fármacos quelantes del amonio. Se administra un combinado de fenilacetato de sodio y benzoato sódico iv (Ammonul®) en dosis de carga de 55 ml/m^2 y posteriormente la misma dosis de mantenimiento en infusión continua en 24 horas. Disminuye el amonio al crear rutas alternativas para la excreción de los precursores de nitrógeno. El fenilacetato se combina con glutamina y forma fenilacetilglutamina y el benzoato se une a la glicina y forma hipurato. Estos productos son solubles y se eliminan por la orina. Tan pronto como sea posible se usará la via oral o enteral para su administración. En nuestro caso fue la via que se usó ya que disponíamos de SNG. Las dosis usadas en adultos son: Benzoato sódico 250-700 mg/kg/día y Fenilbutirato sódico en combinación 250 mg/kg/día. Los efectos adversos ocurren en aproximadamente la mitad de los pacientes y son mayoritariamente metabólicos (hipernatremia, hipokaliemia y acidosis) y alteraciones del sistema nervioso central (edema cerebral, convulsiones, coma y deficiencia mental)[7].

Los trastornos del ciclo de la urea, excepto el déficit de arginasa, impiden la síntesis de arginina, convirtiéndose en un aminoácido esencial[8]. El déficit de arginina aumenta el catabolismo y además en el déficit de OTC la arginina es necesaria para sintetizar intermediarios solubles del ciclo de la urea, resultando una eliminación adicional de amonio, por lo que es necesario suplementarlo.

Cuando los niveles de amonio persisten elevados a pesar la terapia médica , como ocurrió en nuestro caso, o inicialmente son superiores a 350-400 mcmol/L se requiere hemodiálisis, ya que es la medida más efectiva para disminuir la amoniemia[9]. No ha demostrado beneficio con niveles de amonio por debajo de 200 mcmol/l, por lo que cuando se alcanza esta cifra, debe suspenderse.

En nuestro caso, el soporte nutricional permitió la normalización de la amoniemia. La GEP logró controlar en su domicilio la ingesta calórica, proteica y la administración de los fármacos quelantes, permitiendo la rehabilitación neurológica de la paciente.

En este tipo de pacientes, la prevención de las descompensaciones y el manejo nutricional y farmacológico adecuados permitirán prevenir las graves secuelas neurológicas que acompañan a la encefalopatía hiperamoniémica.

Referencias

1. Brendan Lee, MD, Rani H. Singh, William J. Rhead, et al. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin* 2005; 21: S19-S25.
2. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81 (Suppl.): S86-91.
3. Ben-Ari Z, Dalal A, Morry A, Pitlik S, Zinger P, Cohen J, Fattal I, Galili-MOsberg R, Tessler D, Gershoni Baruch R, Nuoffer JM, Largiader CR, Mandel H. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *Journal of Hepatology* 2010; 52: 292-295.
4. Atiq M, Holt AF, Safdar K, Weber F, Ravinuthala R, Jonas ME, Neff GW. Adult onset urea cycle disorder in a patient with presumed hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (2): 213-214.
5. Dealberto MJ. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psycopharmacol* 2007; 22: 330-337.
6. Rani H. Singh, William J. Rhead, Wendy Smith. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin* 2005; 21: S27-S35.
7. Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2282-92.
8. Kline JJ, Hug G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency síndrome. Its occurrence in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Am J Dis Child* 1981; 135 (5): 437-42.
9. Schefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (4): 910.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):306-309
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Caso clínico

Fístula gastrocolocutánea: una infrecuente complicación de la gastrostomía endoscópica percutánea

J. M. Ruiz Ruiz[1], J. F. Rando Muñoz[1], P. Salvá Villar[1], J. C. Lamarca Hurtado[1], M.ª D. Sánchez Molinero[2], E. Sanjurgo Molezun[2], L. Vázquez Pedreño[1] y R. Manteca González[1]

[1]Unidad Clínica de Gestión Aparato Digestivo. [2]Servicio de Radiología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Resumen

La gastrostomía percutánea endoscópica, es una técnica segura, aunque no exenta de complicaciones y ante las cuales el clínico deberá permanecer alerta con objeto de una detección precoz de las mismas incluso tras largos periodos con funcionamiento normal de la sonda. La mayoría de los problemas suelen ser menores. La fístula gastrocolocutánea supone una rara y grave complicación favorecida por algunos factores de riesgo tales como adherencias previas postquirúrgicas, deformidades de la columna ó una insuflación gástrica excesiva en el momento de la realización de la técnica. Presentamos un caso de un paciente portador de PEG con esta complicación manifestada tras el primer recambio de sonda. Nuestro objetivo es doble: por una parte analizar aspectos preventivos y normas básicas de prudencia a la hora de implantar la PEG para minimizar los riesgos; por otro lado alertar sobre la posible presencia de esta entidad evitando un progresivo deterioro nutricional. Esta complicación deberá estar presente en el diagnóstico diferencial de todo síndrome diarreico en paciente portador de PEG. Las técnicas diagnósticas de elección consisten en pruebas radiológicas como TAC e inyección de contraste a través de sonda. En cuanto al tratamiento la cirugía sólo debe reservarse en pacientes que presentan cuadro de peritonitis aguda y como medio de colocación de nueva gastrostomía.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:306-309)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5471

Palabras clave: *Fístula gastrocolocutánea. Gastrostomía endoscópica percutánea. PEG.*

GASTROCOLOCUTANEOUS FISTULA: AN UNCOMMON COMPLICATION OF PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY

Abstract

Endoscopic percutaneous gastrostomy is a safe technique although with potential complications before which the clinician has to be on alert in order to early detect them even after a long period of normal functioning. Most of them represent minor problems. Gastrocolocutaneous fistula is a rare but severe complication favored by some risk factors such as previous post-surgical adherences, deformities of the spine, or excessive gastric inflation at the time of performing the technique. We present the case of a patient with PEG with this complication that occurred after the first tube replacement. Our goal was in two senses: on the one hand, to analyze the preventive aspects and basic guidelines for a safe PEG placement to minimize the risks; on the other hand, to alert on the possible presence of this entity to prevent a progressive nutritional impairment. This complication ought to be included in the differential diagnosis of the diarrhea syndrome in the patient carrying a PEG. The diagnostic techniques of choice are radiologic tests such as CT scan and contrast media administration through the tube. Surgical therapy should be reserved to patients with acute peritonitis in order to perform a new gastrostomy.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:306-309)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5471

Key words: *Gastrocolocutaneous fistula. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. PEG.*

Abreviaturas

PEG: gastrostomía endoscópica percutánea.
TAC: Tomografía Axial Computorizada.

Introducción

Durante muchos años la gastrostomía quirúrgica supuso la principal alternativa para que los pacientes que presentaban alguna afección que comprometiera su capacidad de deglución pudieran alimentarse.

La denominada Gastrostomía Endoscópica Percutánea (PEG) fue introducida a partir de 1980[1] siendo desde entonces ampliamente difundida y aceptada como la terapia de elección para aquellos pacientes con requerimiento nutricional enteral prolongado y tracto intestinal con función mantenida pero incapaces de

Correspondencia: Juan Manuel Ruiz Ruiz.
Unidad Clíncia de Gestión de Aparato Digestivo.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n.
Málaga. España.
E-mail: jruizrdos@hotmail.com

Recibido: 6-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

ingerir por vía oral. Esta técnica, de ejecución relativamente sencilla y segura, no se encuentra sin embargo exenta de riesgos ante los cuales el clínico deberá permanecer alerta con objeto de lograr su rápida detección.

La tasa de complicaciones descritas en la literatura oscilan entre el 8-30 % mayormente menores (infecciones locales, hematoma, íleo, fiebre) mientras que otras de mayor gravedad se dan en 1-4 %[2].

La fístula gastrocolocutánea como consecuencia de la interposición del colon en el momento de la punción representa una grave pero infrecuente complicación de la PEG señalada en muy pocas ocasiones; la mayoría de ellas han sido descritas en pacientes pediátricos pero son muy escasos los casos publicados en adultos. Clínicamente suelen manifestarse de forma tardía tras un intervalo asintomático o después del primer recambio de sonda, en forma de diarrea y/o expulsión de contenido fecaloideo a través de la sonda. En raras ocasiones puede debutar como peritonitis aguda de fatal consecuencia.

Presentamos un caso de fístula gastrocolocutánea tras PEG en un paciente adulto y en él que el cuadro clínico se desarrolló varios meses después de colocada la gastrostomía.

Caso clínico

Paciente de 27 años de edad, en estado de coma vigil desde hace varios meses como consecuencia de accidente de tráfico, con politraumatismo y exéresis parcial del hueso frontal, que es remitido a nuestro servicio para colocación de PEG la cual se practica sin complicaciones inmediatas recibiendo alimentación domiciliaria a través de sonda .Seis meses después, se realiza recambio de sonda de gastrostomía iniciando a las 48 horas cuadro de diarrea inmediata tras la toma de nutrición enteral. El paciente persiste con dicha sintomatología por lo que acude al Servicio de Urgencias en dos ocasiones. Los estudios analíticos realizados fueron normales así como negatividad en las determinaciones de coprocultivos. El paciente se mantiene afebril aunque señala pérdida ponderal moderada por lo cual es ingresado para completar estudio. La TAC abdominal puso de manifiesto la existencia de una fistula entre la pared posterior de estómago y colon (fig. 1), evidenciándose la punta de la sonda de gastrostomía alojada en luz colónica (fig. 2) que se confirmó mediante la introducción de material de contraste a través de sonda, observándose claramente el relleno de colon transverso sin fuga a peritoneo (fig. 3). Se concluyó de este modo la existencia de fístula gastrocolocutánea. Una gastroscopia demostró la ausencia de sonda así como la secuela del orificio fistuloso gástrico sin aportar otros hallazgos patológicos.

Con el diagnóstico de fístula gastrocolocutánea secundaria a PEG y ante la necesidad de nuevo abordaje de alimentación enteral es trasladado al Servicio de Cirugia donde se le realiza una laparotomía media



Fig. 1.—Tomografía computorizada de abdomen donde se aprecia el trayecto fistuloso entre cavidad gástrica y colon (flecha).

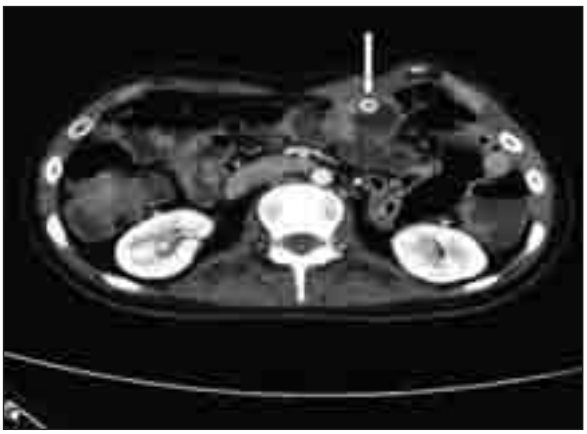


Fig. 2.—Tomografía Computorizada de abdomen que pone en evidencia la sonda de gastrostomía alojada en colon (flecha).

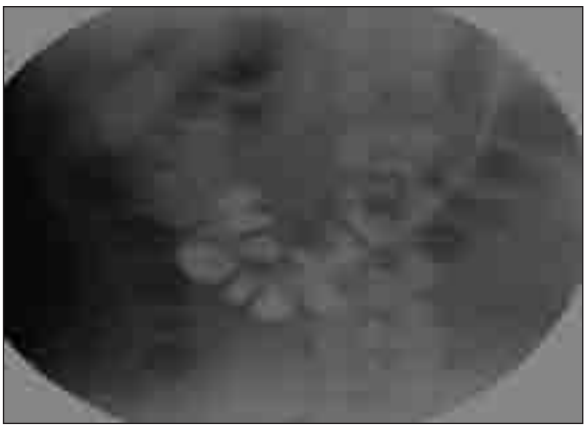


Fig. 3.—Paso de contraste a colon transverso una vez administrado por sonda de gastrostomía.

que confirma la existencia de la fístula, efectuándose el cierre del defecto en colon, resección de la fístula gastrocólica y en el mismo acto nueva gastrostomía de forma quirúrgica. El paciente es dado de alta a los pocos días tras comprobación del buen funcionamiento de la nueva sonda y la ausencia de posibles complicaciones.

Discusión

La gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) permite mantener una adecuada nutrición en pacientes con una función intestinal conservada y dificultad en la deglución. Este método de alimentación ha experimentado amplia expansión debido a un progresivo incremento en sus de indicaciones. Pese al ser una técnica simple puede conllevar riesgos. La tasa de complicaciones oscila entre 8-30%, aunque las de mayor gravedad tales como perforación gástrica, hemorragia, hematoma o aspiraciones ocurren en aproximadamente en el 1-4% de los casos[3].

La fístula gastrocolocutánea representa una rara complicación de la PEG habiendo sido señalada en una minoría de casos (0,5%) de adultos y aproximadamente en el 1,3% de la población infantil[4].

La primera referencia de esta entidad fue descrita en un paciente en el cual la fístula es diagnosticada tras varios meses de implantada la PEG en el momento del primer recambio de la sonda[5].

Las teorías sobre su patogenia mayormente reconocidas serían las siguientes[6]:

a) Adherencias derivadas de laparotomía previa y en las que la interposición del colon va a impedir una estrecha proximidad de la cavidad gástrica a la pared anterior abdominal.
b) Migración de la sonda con posterioridad a su colocación provocando finalmente erosión mucosa y formación de la fístula.
c) Perforación del colon como consecuencia de una rotación gástrica en el momento de de implantación de la sonda y promovida por una hiperinsuflación durante el acto endoscópico inicial con el objetivo de conseguir una adecuada transiluminación. Aunque el estómago es móvil, los ligamentos gastrocólicos limitan su rotación pero al ser éstos más rudimentarios entre los pacientes pediátricos permitirían una más fácil rotación.

Diferentes factores de riesgo han sido señalados, todos ellos vinculados a la presencia de alteraciones anatómicas previas tales como malformaciones físicas y deformidades de la columna vertebral. Los antecedentes de cirugía abdominal suponen otro reto importante llegándose a recomendar gastrostomía quirúrgica en estos pacientes[7] aunque su incidencia como antecedente en esta complicación ha sido baja en otras series publicadas[8].

Clínicamente la fistulización gastrocólica puede presentarse de forma aguda en el acto de la colocación de la PEG en forma de peritonitis y pneumoperitoneo como consecuencia del daño intestinal[9] aunque habitualmente suele manifestarse en forma de cuadro diarreico, vómitos fecaloideos y halitosis; datos éstos ante los que el clínico deberá estar alerta en orden de sospechar esta posible complicación[10]; no hay que olvidar que la diarrea puede resultar un problema nada infrecuente entre pacientes sometidos a nutrición enteral ocurriendo en un 10-20% de los casos y entre cuyas principales causas se incluyen infecciones, factores dietéticos, malnutrición proteica y efecto adverso medicamentoso[11].

Lo característico en estos casos es la existencia de un período asintomático de duración variable que puede llegar a varios meses hasta la presentación clínica; este intervalo libre de síntomas y sonda permeable, tal como ocurrió en nuestro paciente, permite la maduración del trayecto fistuloso creado entre piel, colon y cavidad gástrica. Una inadecuada manipulación o durante el primer recambio de sonda van a ser por tanto los desencadenantes al provocar que el extremo interno de la misma quede situado en colon. La fistula gastrocólica deberá por tanto ser sospechada ante cualquier paciente portador de PEG que desarrolle cuadro diarreíco de origen incierto.

El diagnóstico vendrá dado mediante la comprobación radiológica de paso de contraste hidrosoluble desde la sonda a colon y se podrá completar además mediante la realización de TAC abdominal que demostrará la presencia del trayecto fístuloso y la localización del extremo interno de la sonda alojado en colon.

En cuanto al tratamiento en la mayoría de las ocasiones se puede retirar la sonda produciéndose el cierre espontáneo del trayecto fistuloso hacia piel La cirugía solamente sería necesaria en casos de evidencia de peritonitis o abcesos[12].

De plantearse nueva gastrostomía para alimentación, ésta deberá hacerse de forma quirúrgica con la resección la fístula si fuese necesario.

Ocasionalmente ha sido reseñado un tratamiento alternativo endoscópico consistente en liberar la sonda a colon tras sección de la misma y cierre del orificio gástrico mediante colocación de hemoclips[13].

Resulta fundamental los aspectos preventivos basados en una adecuada individualización de las indicaciones de la PEG particularmente en pacientes con cirugías abdominales previas o deformidades posturales por malformaciones y por otra parte una cuidadosa ejecución de la técnica: conseguir una insuflación gástrica adecuada aunque no excesiva, practicar una punción totalmente perpendicular realizando aspiración en el acto de la aplicación inicial de anestesia tópica con la finalidad de detectar cualquier entrada de aire en jeringa que alerte de una posible perforación intestinal. Ha sido incluso recomendada la comprobación mediante el uso de contraste radiológico de la posición de la sonda, pero en definitiva sin olvidar que al tratarse de una técnica con algunos pasos "ciegos" como la punción en sí, el riesgo nunca desaparecería de forma total.

En muchos casos resulta de ayuda el empleo de técnicas de imagen como la ecografía abdominal o la TAC que nos aporte una mayor información anatómica para descartar interposición intestinal en particular en paciente catalogados como de riesgo.

Algunos autores sugieren incluso un control radiológico con contraste ante todo recambio de sonda en un intento de descartar posible fistulización a colon aun-

que parece más recomendable reservar este procedimiento en aquellos casos sospechosos de anomalías en la situación de la sonda[14].

Por último la utilización de la colonoscopia puede resultar útil en ciertos casos como medio para impedir la interposición del colon antes de la colocación de la PEG[15].

Referencias

1. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-875.
2. Kurien M, McAlindon ME, Westaby D, Sanders DS. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding. *BMJ* 2010; 340: 1074-1078.
3. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, Seamon MJ, Lukaszczyk JJ, Martin ND, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 407-18.
4. Larson DE, Burton DD, Schroeder KW, DiMagno EP. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, success, complications and mortality in 314 consecutive patients. *Gastroenterology* 1987; 93: 48-52.
5. Saltzberg DM, Arand K, Juvan P, Joffe I. Colocutaneous fistula: an unusual complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *J PEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 86-87.
6. Pitsinis V, Roberts P. Gastrocolic fistula as a complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (7): 876-8.
7. Yamazaki T, Sakai Y, Hatakeyama K, Hoshiyama Y. Colocutaneous fistula after percutaneous endoscopic gastrostomy in a remnant stomach. *Surg Endosc* 1999; 13 (3): 280-2.
8. Friedmann R, Feldman H, Sonnenblick M. Misplacement of percutaneously inserted gastrostomy tube into the colon: report of 6 cases and review of the literatura. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31 (6): 469-76.
9. Milanchi S, Allins A. Early pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy in intensive care patients: Sign of posible bowel injury. *Am J Crit Care* 2007; 16: 132-6.
10. Hudziak H, Loudu P, Bronowicki JP, Claviore C, Bigard MA. Diarrhea folowing the replacement of percutaneous endoscopic gastrostomy tuve. To think of gastrocolic fistula. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 1139-40.
11. Koruda MJ, Guenter P, Rombeau JL. Enteral nutrition in the critically ill. *Crit Care Clin* 1987; 3: 133-153.
12. Berger SA, Zarling EJ. Colocutaneous fistula following migration of PEG tube. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 86-88.
13. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kwon SO. Endoscopic management of colocutaneous fistula after percutaneous endoscopic gastrostomy [case report]. *Endoscopy* 2002; 34: 340.
14. Levine CD, Handler B, Baker JR et al. Imaging of percutaneous tube gastrostomies: spectrum of normal and abnormal findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 437-351.
15. Tominaga K, Saigusa Y, Ito S, Hirahata K, Nemoto Y, Maetani I. Percutaneous endoscopic gastrostomy with the aid of a colonoscope to avoid gastrocolic fistula formation. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl. 1): E112-3.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):310-313
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Caso clínico

Hipomagnesemia severa en paciente con ileostomía de alto débito

J. Arenas[1], R. Rivera Irigoin[2], J. Abilés[1], F. Moreno Martínez[3] y V. Faus[1]

[1]Servicio de Farmacia y Nutrición. [2]Servicio de Medicina Digestiva. [3]Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. España.

Resumen

La necesidad de construcción de un estoma es frecuente en la práctica clínica habitual. Las ileostomías por lo general funcionan adecuadamente en las siguientes 24 horas. Sin embrago, muchas veces, están asociadas a una morbilidad importante de hasta el 76%. Aunque las complicaciones derivadas de esta técnica pueden ser quirúrgicas, son las metabólicas precedidas por grandes pérdidas a través del estoma las que pasan más inadvertidas. No es infrecuente encontrarnos con pacientes portadores de ileostomías que acuden en repetidas ocasiones a los centros hospitalarios con serias alteraciones metabólicas en los que no se trata la causa subyacente. El caso que presentamos aquí es uno más de una serie publicada en esta misma revista que nos sensibiliza ante la necesidad del manejo multidisciplinar de las ileostomías y de la prevención de complicaciones mayores derivadas del mal funcionamiento de las mismas.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:310-313)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5479

Palabras clave: *Magnesio. Ileostomía. Resección intestinal. Tetania.*

HYPOMAGNESAEMIA SEVERE IN PATIENTS WITH HIGH FLOW ILEOSTOMY

Abstract

The need to create a stoma is frequent in the daily clinical practice. Usually ileostomies work well within the first 24 hours. However, many times they are associated with important morbidity up to 76%. Although the complications derived from this technique may be surgical, metabolic complications, which are preceded by large losses through the stoma, are the ones going undetected. It is not rare to see patients carrying an ileostomy that come repeatedly to the hospital with severe metabolic impairments and in whom the underlying cause remains untreated. The case reported herein is just one of a series published in this journal making us aware of the need for a multidisciplinary approach of the ileostomies and the prevention of major complications derived from their poor functioning.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:310-313)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5479

Key words: *Magnesium. Ileostomy. Bowel resection. Tetany.*

Introducción

La necesidad de construcción de un estoma es frecuente en la práctica clínica habitual[1]. Las ileostomías por lo general funcionan adecuadamente en las siguientes 24 horas, inicialmente producen un débito líquido de alrededor de 1.200 cc/día, que va reduciendo en cantidad y cambiando características hacia un contenido más forme en los siguientes 2-3 meses[2].

A pesar de los avances en los conocimientos fisiopatológicos, en las técnicas quirúrgicas y en el manejo de los estomas que han logrado disminuir y manejar mejor las complicaciones tanto precoces como tardías, las ileostomías están asociadas a una morbilidad importante, de hasta el 76% según algunos autores[3].

Aunque las complicaciones derivadas de esta técnica pueden ser quirúrgicas (hernias y abscesos periestomales, prolapso, necrosis, retracción, fístulas, estenosis, y obstrucción intestinal), son las metabólicas precedidas por grandes pérdidas a través del estoma (deshidratación, alteración electrolítica) las que pasan mas inadvertidas.

La información relacionada con las diferentes complicaciones de las ileostomías de alto débito en la literatura es escasa, sin embrago no es infrecuente encontrarnos con pacientes portadores de ileostomías que acuden en repetidas ocasiones a los centros hospitalarios con serias alteraciones metabólicas en los que no se trata la causa subyacente.

El caso que presentamos aquí es uno más de una serie publicada en esta misma revista[4,5] que nos sensibiliza ante la necesidad del manejo multidisciplinar de las ileostomías y de la prevención de complicaciones mayores derivadas del mal funcionamiento de las mismas.

Correspondencia: Jimena Abilés.
Servicio de Farmacia y Nutrición.
Hospital Costa del Sol.
Marbella. España.
E-mail: jimesolea@yahoo.es

Recibido: 7-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Caso clínico

Varón de 56 años, sometido en 2003 a hemicolectomía derecha-sigmodectomía y construcción de colostomía terminal por apendicitis complicada. En 2004 se

Tabla I
Evolución de parámetros nutro-metabólicos durante hospitalización

Parámetros	*Ingreso*	*1.º semana*	*2.ª semana*	*3.ª semana*
Nutricionales				
Peso (kg)	56	60,5	62,2	65,3
Albúmina (g/dl)	3,4	4	3,8	4,8
Prealbúmina (mg/dl)	12	26,9	45,4	35
Colesterol (mg/dl)	100	130	–	144
Metabólicos				
Ca (mg/dl)	6,4	8,1	8,4	9,6
P (MG/dl)	3,5	2,2	2,7	3,4
MG (mg/dl)	0,4	1,8	1,9	1,2
Na (mEq/L)	135	143	142	144
K (mEq/L)	3,7	4,1	4,1	3,4

realiza cierre de colostomía y reconstrucción del tránsito intestinal con buena evolución posterior.

6 años después precisa resección ileal (100 cm) y construcción de ileostomía definitiva a raíz de una obstrucción intestinal por síndrome adherencial que se complicó tras la resección y anastomosis inicial.

A los 5 meses de la ileostomía acude a Urgencias por episodio de aparición brusca de crisis tónica-clónica y desviación de la comisura bucal a la derecha que vuelve a aparecer horas después, motivo por el cual se inicia tratamiento con fenitoína intravenoso (i.v.) y se ingresa en el servicio de Medicina Interna (MI).

Se realiza TC craneal, RM de cráneo, ECG y Rx de tórax sin hallazgos significativos.

Los datos de laboratorio revelan hipoptasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Se inicia tratamiento i.v. con sueroterapia/electrolitos para rehidratación y corrección de déficits y se solicita interconsulta a la Unidad de Nutrición y de Digestivo.

Durante la valoración nutricional se observa una pérdida muy significativa de peso en los últimos 3 meses (12%). La exploración física revela pérdida de grasa subcutánea y masa muscular, ausencia de edemas y de signos o síntomas de déficits vitamínicos concretos. La historia dietética evidencia buen apetito con ingesta suficiente de una dieta normal, con un débito por ileostomía de aproximadamente 2.500 ml/día.

La situación nutricional fue compatible con desnutrición energético-proteica moderada

El digestivo pauta dieta absoluta e inicia tratamiento con loperamida, colestiramina, omeprazol y Nutrición parenteral por vía central, con el objetivo terapéutico de reducir las pérdidas intestinales de agua y electrolitos y el volumen total de las heces.

Tras 7 días de tratamiento el débito por la Ileostomía se redujo a 1.000 ml/día, por lo que se inicia tolerancia oral y transición hacia dieta oral blanda pobre residuos suplementada con fórmula polimérica isocalórica para alcanzar paulatinamente requerimientos nutricionales estimados en 2.500 kclas.

Durante la estancia en MI no presentó nuevos episodios de crisis ni focalidad neurológica destacando una mejoría del estado nutrometabólico (tabla I).

El tratamiento al alta consistió en: Dieta blanda pobre en residuos suplementada con fórmula polimérica, loperamida 12 mg/d, colestiramina 8 g/d y 10 ml de pidolato magnésico (32 mEq/d).

En revisión posterior durante consulta externa se observa nueva disminución del magnesio plasmático (1,2 mg/dl), por lo que se aumenta la dosis pautada a 64 mEq/d.

A los 15 días, el paciente acude a la consulta con reaparición de la sintomatología neurológica. La analítica revela Mg de 0,5 mg/dl, con hipopotasemia e hipocalcemia, requiriendo nuevo ingreso hospitalario para perfusión i.v. de iones alterados. Tras recuperación analítica, el paciente se va de alta con aumento de la dosis oral de Mg a 80 mEq/d, modificación de loperamida por codeína (90 mg/d) y suplemento de vitamina D (0,25 mcg/d).

Durante los siguientes 3 meses, el paciente ha precisado controles estrictos (cada 15 días) de la magnesemia y perfusión intravenosa en varias ocasiones.

No ha sido sino hasta normalización del débito por ilestomía y la adaptación intestinal, cuando se ha mantenido la magnesemia en rangos seguros.

Actualmente el paciente presenta un buen estado general y ha remitido por completo la diarrea (3 deposiciones formadas/d), por lo que se ha ampliado la dieta incluyendo incorporación de nuevos alimentos. Ha ganado 13 kg en todo el período y lleva 4 meses sin necesidad de perfusión i.v. de magnesio, manteniendo dosis oral de 80 mEq/d con buena tolerancia.

Discusión

Los estomas de alto débito (EAD) son aquellos en los que el efluente es mayor a 2.000 cc/día[6], cantidad que probablemente sea clínicamente significativa, causando deshidratación depleción de electrolitos y desarrollo de desnutrición como complicación tardía.

Si bien es cierto que existen suficientes datos en la literatura acerca de las diferentes complicaciones derivadas de los ostomas (temporales o definitivos), la información relacionada con EAD es relativamente escasa.

Concretamente en el caso de ileostomías/yeyunostomías de alto débito, Baker y cols.[7] describieron una incidencia del 16% en la fase precoz (≤ 3 semanas postquirúrgicas) y del 5,7% en la fase tardía (≥ 3 semanas).

Las causas de EAD son variadas e incluyen sepsis intraabdominal, obstrucción intestinal, enteritis infecciosa por Clostridium difficile o salmonella, suspensión brusca de ciertos medicamentos (corticoides, opiáceos), administración de procinéticos, enfermedad en el remanente intestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis rádica) y sobrecrecimiento bacteriano[7].

En nuestro paciente no encontramos una causa específica que provocara el alto débito. Asimismo, se ha descrito que en el 50% de los casos EAD en fase precoz y en el 38% en fase tardía no se llega a identificar la causa[7].

Aunque independientemente de la causa que lo provoca, todos conducen a una serie de disturbios hidrolectrolíticos y déficit de micronurientes con las consecuencias que de ello deriva. Baker y cols. observaron que más del 40% de pacientes con EAD en fase tardía presentaban deterioro de la función renal y todos ellos tenían hipomagnesemia (HMG).

La prevalencia de HMG varía entre el 7% y el 47% en los pacientes hospitalizados y llega hasta el 65% en pacientes de las unidades de cuidados intensivos[4,5,8].

El magnesio es esencial en la activación de múltiples reacciones enzimáticas, incluidas aquellas implicadas en el metabolismo de la glucosa, la síntesis y degradación de ácidos grasos y el metabolismo del ADN y de proteínas. Es necesario para el mantenimiento del potencial de acción en la membrana. También es un componente estructural del hueso y un factor modulador de la secreción de paratohormona (PTH), la transmisión neuromuscular, la excitabilidad cardiovascular, el tono vasomotor y la contracción muscular[9].

La concentración plasmática de magnesio se mantiene en un estrecho rango comprendido entre 1,5 y 2,5 mg/dl. Su homeostasis depende del equilibrio entre su absorción intestinal y excreción renal.

Habitualmente sólo el 50% del magnesio de la dieta es absorbido en el tracto gastrointestinal, primariamente en yeyuno proximal e ileon, alrededor de 40 mg/día son también secretados en el intestino y, de ellos, sólo 20 g son reabsorbidos en colon y recto, lo que indica que aunque en menor cuantía el colon también participa en su absorción[10].

El diagnóstico de HMG se hace mediante la determinación de magnesio plasmático, sin embargo hay que tener en cuenta que los síntomas derivados no se presentan hasta que los niveles de magnesio descienden de 1-1,2 mg/dl. Es importante recordar que la hipoalbuminemia puede conducir a una pseudohipomagnesemia y que se pueden tener valores normales de magnesio plasmático y aun así presentar deficiencia de magnesio intracelular con sintomatología asociada, lo que se conoce como depleción de magnesio normomagnesémica[11].

Entre los desequilibrios electrolíticos concomitantes se encuentran hipopotasemia e hipocalcemia, ambos refractarios al tratamiento hasta que el déficit de magnesio se corrige[10]. La hipocalcemia está mediada por un mecanismo dependiente de la PTH. La HMG produce aumento de la PTH, a través de un mecanismo similar a la hipocalcemia, pero cuando la HMG es severa con depleción de los depósitos intracelulares produce una disminución de esta hormona, generando resistencia a su acción. La mayoría de pacientes con HMG severa presenta niveles disminuidos de PTH o "inapropiadamente" normales para la calcemia[10].

La complicación inicial de la deficiencia de magnesio es la hiperexitabilidad neuromuscular[12]. El caso que nos ocupa ingresó por clínica neuromuscular, siendo la tetania y las convulsiones generalizadas su máximo exponente.

El manejo de nuestro paciente estaba condicionado por dos aspectos fundamentales: por un lado la sustitución/repleción de los déficits específicos y por otro, no menos importante, el control de las pérdidas por la ileostomía.

El tratamiento de la deshidratación y corrección de la función renal, reduce el hipoaldosteronismo secundario que redundará en una mejoría de la HMG. El tratamiento específico de la HMG dependerá de sus niveles plasmáticos y de la sintomatología. En los casos de tetania asociada a hipocalcemia-HMG, convulsiones o arritmias ventriculares secundarias, la corrección inicial se hace i.v. hasta conseguir niveles superiores a 1 mg/dl.

En los casos menos graves y en el tratamiento de mantenimiento se pueden usar sales de magnesio de liberación prolongadas por vía oral.

En el manejo de las ileostomías de alto débito, además de descartar las causas que podrían condicionar esta situación se incluye la restricción de fluidos por vía oral a 500 cc/día (considerando dieta absoluta en algunos casos), administración de soluciones isotónicas, uso de antidiarreicos como Loperamida a dosis altas (hasta 32 mg/día) e inhibición ácida gástrica potente mediante dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (hasta 40 mg/12 horas). Si con las medidas anteriores no ha sido posible controlar el débito se puede añadir Codeína 15-60 mg y subir en 2-4 mg la dosis de Loperamida y en casos más extremos se puede usar octeotride 200 mcg durante 3-5 días[7].

Nuestro paciente, a pesar de la buena respuesta al tratamiento i.v. ha mostrado resistencia al aporte oral de Mg probablemente por pérdidas excesivas y malabsorción que se vio favorecida posteriormente por el aporte de vitamina D. Asimismo las pérdidas por ileostomías han ido reduciendo en cantidad y mejorando consistencia tras la sustitución de loperamida por codeína y el mantenimiento de una estricta dieta sin residuos.

El presente caso nos hace reflexionar que ante todo paciente portador de Ileostomía de alto débito no hay que olvidar las complicaciones metabólicas asociadas debiendo abordarlas desde una perspectiva multidisciplinar con el objetivo no solo de reponer déficits sino

también de controlar las pérdidas. Sabiendo que aún tras el alta es necesario un seguimiento adecuado y seriado para asegurar la normalidad nutrometabólica.

Referencias

1. Harris DA, Egbeare D, Jones S, Benjamin H, Woodward A, Foster ME. Complications and mortality following stoma formation. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 427-31.
2. Carlson G (2001 1st edition) Care of intestinal stoma and enterocutaneos fistula. In: Intestinal Failure (ed. Nightingale J), pp. 51-63. Greenwich Medical Media LTD, London.
3. Leong AP, Londono-Schimmer EE, Phillips RK. Life-table analysis of stomal complications following ileostomy. *Br J Surg* 1994; 81: 727-9.
4. Fernández-Rodríguez E, Camarero-González E. Paciente con enfermedad de Crohn y convulsiones por hipomagnesemia. *Nutr Hosp* 2007; 22 (6): 720-22.
5. Guijarro de Armas MG, Vega Piñero B, Rodríguez Alvárez SJ, Civantos Modino S, Montaño Martínez JM, Pavón de Paz I, Moreno Megías S. Convulsiones secundarias a hipomagnesmia en paciente con intestino corto. *Nutr Hosp* 2010; 25(6): 1037-40.
6. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 4): iv1-12.
7. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis* 2011; 13 (2): 191-7.
8. García Casasola G, Sánchez Hernández C, Luengo Pierrad P, Arenas González S, Bilbao Garay J, Zapatero Gaviria A. *Rev Clin Esp* 2004; 204 (1): 46-7.
9. Zaloga GP, Roberts PR. Calcium, phosphorus and magnesium disorders. En: Ayres SM, Grenvik NA, Holbrook PR, Shoemaker WC, ed. Texbook of Critical Care. 4ª Ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000; 905-928.
10. Pérez González E, Santos Rodríguez F, Coto García E. Homeostasis del magnesio. Etiopatogenia, clínica y tratamiento de la hipomagnesemia. A propósito de un caso. *Nefrología* 2009; 29 (6): 518-24.
11. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 230-35.
12. Rude RK, Singer FR. Magnesium deficiency and excess. *Ann Rev Med* 1981; 32: 245-259.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):314-318
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Caso clínico

Chylous ascytes secondary to acute pancreatitis: a case report and review of literature

J. M. Gómez-Martín[1], E. Martínez-Molina[2], A. Sanjuanbenito[2], E. Martín-Illana[3], F. Arrieta[1], J. A. Balsa[1], I. Zamarrón[1], C. Vázquez[1,4] and J. I. Botella-Carretero[1,4]

[1]Unit of Clinical Nutrition and Dietetics. Department of Endocrinology and Nutrition. [2]Department of General Surgery. [3]Department of Radiology. [4]CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid. España.

Abstract

Chylous ascites is an uncommon finding which is due to the presence of thoracic or intestinal lymph in the abdominal cavity. It is usually caused by a chronic disruption of the lymphatic system. The present report is one of the rare cases in the literature of chylous ascites secondary to idiopathic acute pancreatitis, which showed a complete resolution with a combination of low fat enteral nutrition with MCT and somatostatin analogs.

(*Nutr Hosp.* 2011;27:314-318)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5481

Key words: *Chylous ascites. Acute idiopathic pancreatitis. Medium chain triglycerides. Somastotin analogs.*

ASCITIS QUILOSA SECUNDARIA A PANCREATITIS: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Resumen

La ascitis quilosa es un hallazgo infrecuente producido por la presencia de linfa de origen torácico o intestinal en la cavidad abdominal. Normalmente es producido por la disfunción crónica del sistema linfático. El caso que presentamos es uno de los pocos casos descritos en la literatura de ascitis quilosa secundaria a una pancreatitis aguda idiopática, que se resolvió completamente con una combinacion de dieta enteral baja en grasas con triglicéridos de cadena media y análogos de somatostatina.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:314-318)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5481

Palabras clave: *Ascitis quilosa. Pancreatitis aguda idiopática. Triglicéridos de cadena media. Análogos de somatostatina.*

Introduction

Chylous ascites is an uncommon finding[1] which is due to the presence of thoracic or intestinal lymph in the abdominal cavity.[2] It is usually caused by a chronic disruption of the lymphatic system. The proposed pathophysiological mechanism includes the obstruction of the lymph flow through the dilated subserosal lymphatics into the peritoneal cavity which produces collagen deposition, fibrosis, and protein-losing enteropathy. Other mechanisms that have been involved are the exudation of lymph through the walls of congenital or acquired dilated retroperitoneal vessels into the abdominal cavity, and the obstruction from direct trauma of the thoracic duct[3]. Its diagnosis is based on the biochemical study of the ascitic fluid. The most important and extended diagnostic criterion is the presence of > 2.3 mM (> 200 mg/dl) of triglycerides in ascitic fluid.[1,2,4,5].

Acute and chronic pancreatitis are known causes of chylous ascites. By causing inflammation of the abdominal structures, with compression of the lymphatic vessels, lymph effuses into the abdominal cavity. Besides it can also produce pleural lymphatic effusion and consequent chylothorax.[6]

Eight cases of chylous ascites associated with acute pancreatitis have been reported so far. Three of them occurred in alcohol drinkers, two associated with enolic acute pancreatitis[7,8] and the other one in acute on chronic pancreatitis.[9] Three other cases took place in hyperlipidemia-associated acute pancreatitis, two during pregnancy,[10,11] and the other one in a familiar hyperlipidemia context.[12] The remaining two cases occurred

Correspondence: José I. Botella-Carretero.
Unit of Clinical Nutrition and Dietetics.
Department of Endocrinology and Nutrition, and CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN).
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,1.
28034 Madrid. Spain.
E-mail: jbotella.hrc@salud.madrid.org

Recibido: 13-IX-2011.
Aceptado: 17-IX-2011.

in patients with gallbladder stone disease.[13,14] Here we report an uncommon case of insidious chylous ascites following a severe acute idiopathic pancreatitis, in a 68y old woman, which was resolved with somatostatin analogs and artificial nutritional support.

Case report

A 68y old woman came to the emergency room suffering from upper abdominal pain, nausea, and occasional vomiting which started several hours before. The patient had not any relevant medical history, she was not an alcohol drinker, nor had she suffered from pancreatitis before. At admission she had an arterial pressure of 112/62 mmHg, a heart rate of 80 beats per minute, and a temperature of 36º C. Physical examination revealed only an epigastric pain irradiated to both left and right hypochondria without peritoneal irritation.

The first blood test showed a serum amylase of 5,257 U/L, lypase of 8,392 U/L, leucocytes of 17,700 per μL, with transaminases, and other analytical parameters within normal ranges. Radiological images of thorax and abdomen did not show any pathological findings, and abdominal ultrasound showed a normal biliary duct diameter without gallstones, and a hypogenic, globulous, and increased in size pancreas. The pancreatic tail was not well defined in ultrasound, which suggested an incipient pancreatic collection.

The patient was diagnosed of acute pancreatitis, and admitted to the Gastroenterology ward, with intravenous fluid therapy, antibiotics and analgesic drugs. Four days later, an abdominal CT scan was performed. It revealed multiple mesenteric collections, a pancreatic cyst, and fluid in the abdominal cavity, all these findings compatible with an E Balthazar's degree pancreatitis. The following day the patient developed fever of 38º C, and progressive anemia with dyspnea. She moved to the Intensive Care Unit, where she received intravenous antibiotic therapy, blood transfusions, and total parenteral nutrition support. After six days in the Intensive Care Unit she improved, and moved again to the Gastroenterology ward with the following diagnoses: Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) possibly triggered by acute pancreatitis, with a severity index of 4.

One week later a study of the ascitic fluid was performed showing a pancreatic amylase > 900 U/L, which confirmed the pancreatic origin of the ascites. That day multiple abdominal drainages were placed in the abdominal collections, somatostatin analogs were started and a nasojejunal tube was placed in order to start enteral nutrition. The patient progressively improved as shown by her clinical and analytical parameters (amylase 44 U/L, lipase 24 U/L, leucocytes 6,000 per μL, Hb 9.1 g/dL). Also the abdominal collections and ascites were reduced and an oral diet was started. Several days later, the patient worsened again with fever of 39º C and abdominal pain. A CT scan was performed showing more abdominal collections and a greater amount of ascitic fluid (fig. 1 and 2).



Fig. 1.—Contrast-enhanced venous phase CT scans with oral contrast. Axial image showing abundant abdominal ascites.

The patient moved to the General Surgery ward in order to drain abdominal collections. Four days later, a new ascitic fluid analysis showed > 4,000 mg/dL of triglycerides, > 200 mg/dL of cholesterol, no microbiologic findings, and pancreatic amylase in normal range. After the confirmation of chylous ascites, total parenteral nutrition through a Peripheral Inserted Central Catheter (PICC) and somatostatin analogs were started.



Fig. 2.—CT scan coronal image shows abundant abdominal ascites with septa (arrow) and fluid-fluid level of differential density due to layering of the chylous fluid.

Table I
Causes of chylous ascites

Malignancy	Lymphoma
	Linfangioleiomyomatosis
	Carcinoid tumor
	Kaposi's sarcoma
	Other malignancies
Congenital	Primary lymphatic hipoplasia
	Yellow nails syndrome
	Klippel-Trenaunay syndrome
	Primary bilateral lymphatic hyperplasia
	Primary intestinal lymphangiectasia
Surgical	Aorta aneurism reparation
	Lower cava resection
	Laparoscopic Nissen's procedure
	Peritoneal dialysis catheter
	Retroperitoneal lymph nodes resection
Inflamatory	Sarcoidosis
	Celiac disease
	Whipple's disease
	Retractile mesenterithis
	Retroperitoneal fibrosis
	Radiotherapy
	Pancreatitis
	Constrictive pericarditis
Traumatism	Battered child syndrome
	Abdominal contusion
Infectious	Tuberculosis
	Filariasis (Wuchereria bancrofti)
	Mycobacterium avium intracelulare
Cirrhosis	Enolic, biliary…
Miscelanea	Right Heart Failure
	Dilated myocardiopathy
	Nephrotic syndrome

Ten days later this catheter was replaced with a jugular central line because of local phlebitis. After twenty one days of total parenteral nutrition, the jugular line had to be removed due to candidemia, and appropriate therapy was started. Culture of the line tip was positive for *Candida parapsilosis*. At this time enteral nutrition support was progressively introduced. The chosen enteral nutrition formula (Monogen™, Nutricia Advanced Medical Nutrition-Danone Group) had a 25% of total calories as lipid, and 90% of these lipids were medium chained triglycerides (MCT).

Radiological tests showed a progressive decrease of the intra-abdominal collections and ascitic fluid. The patient was discharged after three months with a low fat diet and oral enteral nutrition (1,500 mL/day of Monogen™) and subsequently followed-up monthly. Two years later, with radiological evidence of no abdominal collections not any remnant ascitic fluid, she went on a free diet. Her weight increased 8.5 kg (from 45.5 kg to 54 kg) with an increase of body mass index (BMI) of 3.5 kg/m^2 (from 18.7 kg/m^2 to 22.2 kg/m^2) (table I). The patient is now, three years after hospital discharge, on a free diet with a normal body weight and no signs or symptoms of ascites.

Discussion

The incidence of chylous ascites in developed countries is approximately one case per 20,000 admissions, although large epidemiological studies are lacking.[1] Among known causes of chylous ascites there are many pathological processes such as cirrhosis, infections, malignancy, congenital defects, traumatism, inflammatory processes, nephropathies and cardiopathies (table II). Two-thirds of all chylous ascites present in developed countries as a consequence of abdominal malignancy[1,15] and cirrhosis.[16-19] The incidence has increased in the past years due to longer survival of oncologic patients. In contrast infectious etiologies such as tuberculosis[20] or filariasis,[21] are responsible for the majority of the cases in developing countries.

After extensive medical database search on Medline and Embase, only eight cases of chylous ascites secondary to acute pancreatitis have been reported in english literature before, with different etiologies (table III). All these cases occurred in the context of alcohol abuse, gallbladder stone disease, or lipids disorders.

Treatment of the underlying cause is a cornerstone in this entity whenever possible.[22-24] The resolution of chylous ascites usually takes several weeks,[25,26] but in some cases like ours, it may take months, or even some years after resolution of the underlying cause. In our case, we found no specific cause for the acute pancreatitis, so it was regarded as idiopathic. Therefore, the development and resolution of chylous ascites was more insidious than in previous reported cases, and the time between pancreatitis and chylous ascites onset was also longer.[7-14] Our case shows for the first time a case of idiopathic acute pancreatitis-associated chylous ascites.

When ascites persists after the resolution of the underlying cause, it is recommended a high protein and low lipid diet, the latter in the form of medium chain triglycerides (MCT). This type of triglycerides is directly absorbed from the bowel to the portal circulation, without passing through the lymph vessels, and it reduces the production and flow of lymph. On the other hand, long chain triglycerides in diet must be avoided, as these are converted into free fatty acids and monoglycerides which are transported through the lymphatic system.[22,23,25] There are some enteral nutrition products with a high percentage of MCT. We chose one which provides only a 25% of total fat,

Table II
Cases of chylous ascites secondary to acute pancreatitis

Summary of case report	*Authors*
A case of acute chylous peritonitis mimicking acute appendicitis in a 38y old man with acute on chronic alcoholic pancreatitis, which resolved in 4 days.	Smith EK et al.[9]
A case of chylous ascites in a 50y old man 4 weeks after an acute alcoholic pancreatitis, which resolved in two months with a combination of octreotide and total parenteral nutrition.	Al-Ghamdi MY et al.[7]
A case of chylous ascites secondary to acute hiperlipidemic pancreatitis in a 54y old man with family history of hyperlipidemia, managed with gemfibrozil and low fat diet which resolved in less than 3 weeks.	Khan FY et al.[12]
A case of a 28y old woman with hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, and chylous ascites during the third trimester of pregnancy. It resolved in 43 days treated with cesarean, antibiotics and parenteral nutrition.	Chuang SC et al.[10]
A case of chylous ascites secondary to acute pancreatitis during the third trimester of pregnancy in a 24y old woman. It was managed by cesarean, section, antibiotics and parenteral nutrition for 2 months.	Liu CJ et al.[11]
A case of chylous ascites secondary to acute biliary pancreatitis in a 68y old woman, treated by cholecystectomy, IV hydratation and antibiotics, which resolved in one week.	Ben-Ami H et al.[13]
A case of chylous ascites associated with acute pancreatitis secondary to gallbladder stone disease in a 66y old woman undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. It resolved in 2 months with cholecystectomy, parenteral nutrition and antibiotics.	Pérez Fontán M et al.[14]
A case of chylothorax and chyloperitoneum associated with alcoholic acute pancreatitis in a 43y old man which resolved in 12 days by chest and peritoneal drainage.	Goldfarb JP et al.[8]

with 90% as MCT, and also additional supplements of vitamins, minerals and oligoelements. This composition is specially designed for the treatment of chylothorax, chylous ascites, and other processes with impaired lymph circulation.

Somatostatin analogs have been successfully used in different forms of chylous ascites. Somatostatin is known to inhibit a variety of gastrointestinal processes, hormones and secretions. Although they have been used successfully in the treatment of chylous ascites, the mechanism of action in these disorders remains unclear, and need further research.[8,25,27-30] Patients who do not improve with enteral nutrition and somatostatin analogs can be managed with home parenteral nutrition with variable results.[26,31-33]

The present report is one of the rare cases in the literature of chylous ascites seco*ndary to idiopathic acute pancreatitis, which showed a complete resolution with a combination of low fat enteral nutrition with MCT and somatostatin analogs.

Table III
Serum proteins levels in relation to clinical evolution and nutritional support

Time	*Albumin (g/dl)*	*Transferrin (mg/dl)*	*Prealbumin (mg/dl)*	*RBP (mg/dl)*	*Nutritional support and clinical events*
In-hospital					
1 week	3.05	110	16.5	2.04	Intensive care unit, parenteral nutrition
2 week	2.58	125	7.94	< 1.05	Enteral nutrition then oral diet
5 week	1.69	93.1	8.72	1.14	Octreotide analogs started
6 week	2.03	117	8.53	1.09	Clinical improvement
8 week	1.42	76.1	6.25	< 1.05	Clinical worsening, parenteral nutrition
11 week	2.12	138	16.2	1.62	Surgery ward, Monogen™
17 week	2.69	163	16.9	2.69	Hospital discharge, low fat diet, Monogen™
Home					
2 month	3.94	180	17.5	2.26	Monogen™ withdrawal
3 month	4.64	222	22.6	2.79	Low fat diet
9 month	4.30	182	19.4	2.43	Total resolution of chylous ascites
21 month	3.87	202	18.8	2.57	Free diet
26 month	4.44	186	20.3	2.55	

Laboratory normal ranges: Albumin: 3.3-5.2 g/dl; Transferrin: 200-360 mg/dl; Prealbumin: 20-40 mg/dl; RBP: Retinol binding protein 3-6 mg/dl.

References

1. Press OW, Press NO, Kaufman SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med* 1982; 96: 358-364.
2. Cardenas A, Chopra S. Chylous ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1896-1900.
3. Browse NL, Wilson NM, Russo F, Al-Hassan H, Allen DR. Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br J Surg* 1992; 79: 1145-1150.
4. Moss R, Hinds S, Fedullo AJ. Chylothorax: a complication of the nephrotic syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1436-1437.
5. Kato A, Kohno S, Ohtake T, Takita T, Hirshida A. Chylous ascites in an adult patient with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy. *Nephron* 2001; 89: 361-362.
6. Hurst PA, Edwards JM. Chylous ascites and obstructive lymphoedema of the small bowel following abdominal radiotherapy. *Br J Surg* 1979; 66: 780-781.
7. Al-Ghamdi MY, Bedi A, Reddy SB, Tanton RT, Peltekian KM. Chylous ascites secondary to pancreatitis: management of an uncommon entity using parenteral nutrition and octreotide. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2261-2264.
8. Goldfarb JP. Chylous effusions secondary to pancreatitis: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 133-135.
9. Smith EK, Ek E, Croagh D, Spain LA, Farrell S. Acute chylous ascites mimicking acute appendicitis in a patient with pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4849-4852.
10. Chuang SC, Lee KT, Wang SN, Kuo KK, Chen JS. Hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis with chylous ascites in pregnancy. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 583-587.
11. Liu CJ, Yen CL, Chang JJ, Lee TS, Fan KM. Chylous ascites in acute pancreatitis during pregnancy: case report. *Chang Gung Med J* 2001; 24: 324-328.
12. Khan FY, Matar I. Chylous ascites secondary to hyperlipidemic pancreatitis with normal serum amylase and lipase. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 480-482.
13. Ben-Ami H, Nagachandran P, Assalia A, Edoute Y. Acute transient chylous ascites associated with acute biliary pancreatitis. *Am J Med Sci* 1999; 318: 122-123.
14. Pérez Fontán M, Pombo F, Soto A, Pérez Fontán FJ, Rodríguez-Carmona A. Chylous ascites associated with acute pancreatitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1993; 63: 458-461.
15. Kinney TB, Ferrara SL, Miller FJ, Roberts AC, Hassanein T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation as treatment for refractory chylous ascites and chylothorax in a patient with cirrhosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 85-89.
16. Cheng WS, Gough IR, Ward M, Croese J, Powell LW. Chylous ascites in cirrhosis: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4: 95-99.
17. Rector WG, Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 369-372.
18. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-220.
19. Sultan S, Pauwels A, Poupon R, Levy VG. [Chylous ascites in cirrhosis. Retrospective study of 20 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 842-847.
20. Jhittay PS, Wolverson RL, Wilson AO. Acute chylous peritonitis with associated intestinal tuberculosis. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 75-76.
21. Patel KC. Filariasis, chyluria and chylous effusion. *J Assoc Physicians India* 1983; 31: 801-803.
22. Runyon BA, Akriviadis EA, Keyser AJ. The opacity of portal hypertension-related ascites correlates with the fluid's triglyceride concentration. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 142-143.
23. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8: 1104-1109.
24. Isenberg JI, Gilbert SB, Pitcher JL. Ascites with peritoneal involvement in Whipple's disease. Report of a case. *Gastroenterology* 1971; 60: 305-310.
25. Leibovitch I, Mor Y, Golomb J, Ramon J. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *J Urol* 2002; 167: 449-457.
26. Lee YY, Soong WJ, Lee YS, Hwang B. Total parenteral nutrition as a primary therapeutic modality for congenital chylous ascites: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 214-216.
27. Leong RW, House AK, Jeffrey GP. Chylous ascites caused by portal vein thrombosis treated with octreotide. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1211-1213.
28. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330: 337-342.
29. Weinstein LD, Scanlon GT, Hersh T. Chylous ascites. Management with medium-chain triglycerides and exacerbation by lymphangiography. *Am J Dig Dis* 1969; 14: 500-509.
30. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology* 1992; 103: 1207-1214.
31. Kroczek RA. Congenital chyloperitoneum: direct comparison of medium-chain triglyceride treatment with total parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 77-79.
32. Alliet P, Young C, Lebenthal E. Chylous ascites: total parenteral nutrition as primary therapeutic modality. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 213-214.
33. Huang Q, Jiang ZW, Jiang J, Li N, Li JS. Chylous ascites: treated with total parenteral nutrition and somatostatin. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2588-2591.

Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2012;27(1):319
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5229

Cartas al director

Revisión de una suspensión oral de hidralazina 4 mg/ml

E. Espino Paisán, M. Rodríguez-Prada y M. González Barcia

Servicio de Farmacia Hospitalaria del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.

Señor Director:

En el suplemento de la revista Nutrición Hospitalaria sobre formulaciones extemporáneas para administración por SE[1] se describe una suspensión oral de hidralazina 4 mg/mL, realizada a partir de comprimidos de hidralazina clorhidrato (Hydrapress®), y utilizando como vehículo una mezcla a partes iguales de Ora-Sweet® y Ora-Plus® (Paddock Laboratories). A dicha formulación se le otorga una caducidad de 60 días a temperatura ambiente o refrigerado.

Revisando los estudios de estabilidad de la hidralazina clorhidrato en este vehículo realizados por Allen y Erickson[2], observamos que esta suspensión sólo es estable durante 1 día a 5º C en la mezcla Ora-Sweet®: Ora-Plus®; mientras que la estabilidad aumenta a 5 días (valor interpolado) a 5º C si se usa como vehículo una mezcla de Ora-Sweet SF®: Ora-Plus®. Ora-Sweet contiene principalmente sacarosa; mientras que Ora-Sweet SF sólo contiene sorbitol, glicerina y sacarina.

Gupta et al.[3] realizaron estudios de estabilidad con soluciones de hidralazina al 1% en vehículos acuosos con diversos azúcares. Se demostró que las soluciones que contenían glucosa, fructosa, maltosa y lactosa degradaban en gran medida la hidralazina clorhidrato, haciendo inviable la fabricación de una solución oral con estos azúcares que fuera estable. Sin embargo, en las soluciones que contenían sacarosa no hidrolizada sólo se alcanzaron tasas de degradación del 10% a los 7 días; mientras que con manitol o sorbitol, la estabilidad aumentaba hasta 21 días a temperatura ambiente, con pérdida de actividad del fármaco en ese tiempo menor del 10%.

Hay que tener en cuenta que para el estudio de Allen y Erickson se partía de comprimidos comerciales de hidralazina clorhidrato, que contenían lactosa como diluyente. Según Allen y Erickson esta lactosa también era responsable de un aumento en la tasa de degradación de la hidralazina. Estos comprimidos también son empleados en la formulación que se describe en el suplemento de Nutrición Hospitalaria.

A la vista de la bibliografía consultada, parece improbable que la suspensión descrita en el suplemento de Nutrición Hospitalaria, que es de las mismas características que la de los estudios de Allen y Erickson, presente una estabilidad tan amplia. En el suplemento no se detalla la bibliografía, por lo que no conocemos los estudios en los que se han basado para la publicación. Esperamos que su respuesta nos ayude a dilucidar esta cuestión.

Referencias

1. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 4): 199-216. (http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=3752)
2. Allen LV, Erickson M. Stability of extemporaneously prepared pediatric formulations using Ora-Plus with Ora-Sweet and Ora-Sweet SF-Part III. Secundum Artem. Vol 6 (2). (http://www.paddocklabs.com/html/resource/pdf/Sec%20Artem%206.2.pdf)
3. Gupta VD, Stewart KR, Bethea C. Stability of hydralazine hydrochloride in aqueous vehicles. *J Clin Hosp Pharm* 1986; 11: 215-23.

CONTESTACIÓN DEL AUTOR

Guadalupe Piñeiro Corrales
Jefa de Servicio de Farmacia
Hospital Xeral de Vigo

Muchas gracias por su notificación. Su apreciación es correcta.

Ha sido un error de transcripción de la bibiografía utilizada[1], ya que en el trabajo referenciado todas las formulaciones extemporáneas *a excepción de la hydralazina* tienen una caducidad de 60 días. Por ello como indica en su carta esta suspensión sólo es estable durante 1 día a 5º C en la mezcla Ora-Sweet®: Ora-Plus®; mientras que la estabilidad aumenta a 5 días (valor interpolado) a 5º C si se usa como vehículo una mezcla de Ora-Sweet SF®: Ora-Plus®.

Recibido: 21-II-2011.
Aceptado: 27-IV-2011.

Referencias

1. Allen LV, Erickson M. Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maléate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1815-20.

FE DE ERRATAS

En el artículo publicado en nuestra revista en Junio 2011: H. Siqueira Vasimon, A. A. Jordao, F. J. Alburquerque de Paula, A. Artioli Machado and J. Pontes Monteiro. *Comparison of bioelectrical impedance with skinfold thickness and X-ray absorptiometry to measure body composition in HIV-infected with lipodistrofy.* Nutr Hosp 2011 Jun; 26(3): 458-64. PMID: 21892561, **el nombre correcto del autor que figura en primer lugar es: H. Siqueira Vassimon.**

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5699

Revisores de originales publicados 2011

El Comité de Redacción de Nutrición Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2011 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Jimena	Abilés	Hospital Costa del Sol (Marbella)
Virginia	Aparicio García Molina	Facultad de Farmacia. Departamento de Fisiología. Universidad de Granada
Marta	Arroyo Izaga	Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. (UPV/EHU)
María D.	Ballesteros Pomar	Complejo Asistencial de León
Diego	Bellido Guerrero	Hospital Arquitecto Marcide
Patricia	Bolaños Ríos	Universidad Pablo de Olavide (Sevilla)
Irene	Bretón	Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Rosa	Burgos	Hospital Vall D'Hebrón
Analia	Cabrera	Hospital Roque Saenz Peña-Hospital de Niños V. J. Vilela
Emma	Camarero González	
Pablo	Casas	
María Cristina	Cuerda Compés	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Jesús	Culebras	
Daniel Antonio	De Luis Román	Hospital Universitario Río Hortega
Ángeles	Franco López	Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
Ignacio	Jáuregui Lobera	Área de Nutrición y Bromatología. Universidad Pablo de Olavide
David	Jiménez Pavón	
Rosa A.	Lama More	Hospital Universitario Infantil La Paz
Herminia	López García de la Serrana	Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
Luis Miguel	Luengo Pérez	Hospital Universitario Infanta Cristina
Franz	Martín Bermudo	
Susana	Martínez Flórez	Universidad de León
David	Martínez Gómez	Grupo Immunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. CSIC
María Pilar	Matia Martín	Hospital Clínico San Carlos
Ana María	Menéndez	Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento
Ana María	Menéndez Lucca	Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento
Alberto	Miján de la Torre	Complejo Asistencial de Burgos. Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.
Juan Carlos	Montejo González	Hospital 12 de Octubre
Cristina	Montes Berriatua	Área de Nutrición y Bromatología. Departamento de Bioquímica, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal
Luis A.	Moreno	Department of Pediatrics. University School of Health Sciences. University of Zaragoza. Zaragoza

▶▶▶

Revisores de originales publicados 2011

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
José Manuel	Moreno Villares	Hospital 12 de Octubre
Julia	Ocón Bretón	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Begoña	Olmedilla Alonso	ICTAN. Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Gabriel	Olveira	
Consuelo	Pedrón Giner	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
José Luis	Pereira Cunill	Hospital Universitario Virgen del Rocío
José Luis	Pérez Castrillón	Hospital Universitario Río Hortega
Antonio	Pérez de la Cruz	Hospital Virgen de las Nieves
Federico J. A.	Pérez Cueto	Ghent University
Merce	Planas	
Ignacio	Ros Arnal	Hospital MIguel Servet. Zaragoza
Miguel Ángel	Rubio	Hospital Clínico San Carlos
Inmaculada	Ruiz Prieto	Instituto de Ciencias de la Conducta
Jordi	Salas Salvado	Hospital Universitari Sant Joan de Reus
María José	Santiago Fernández	Instituto de Ciencias de la Conducta
Javier	Sanz-Valero	Universidad de Alicante. Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa
Cristina	Velasco Gimeno	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Alfonso	Vidal Casariego	
Maite	Vidan	Hospital General Universitario Gregorio Marañón

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5700

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2011

N.º trabajos recibidos:	423
N.º trabajos Aceptados:	207
N.º medio de revisores por artículo:	2,30
Tiempo medio de recepción a revisión	11,26 días
Tiempo medio en realizarse revisiones:	16,46 días
Tiempo medio aceptación/publicación:	185,42 días