

# 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

## Artículos especiales/Special articles

- Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo: El impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978) ..... 227  
*Malnutrition and inequalities in francoist Spain: the impact of a milk supplement on the growth of Spanish schoolchildren (1954-1978)*

## Revisiones/Reviews

- Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión ..... 237  
*Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review*
- Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática ..... 246  
*Nutritional care for patients with liver cirrhosis*
- Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer ..... 259  
*Associated metabolic and nutritional side effects to biological cancer therapy*
- Mediciones de permeabilidad intestinal: aspectos generales y posibles riesgos ..... 269  
*Intestinal permeability measurements: general aspects and possible pitfalls*

## Originales/Originals

### OBESIDAD/OBESITY

- Resultados del estudio PROMESA I: eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método Pronokal® en el tratamiento del exceso de peso ..... 282  
*Results of promesa I study: efficacy and safety of a very low calorie diet application and following alimentary reeducation with the pronokal® method in the treatment of excess of weight*
- ¿Obesidad coexiste con la desnutrición? Adecuación del consumo de alimentos de los pacientes obesos a las recomendaciones de ingesta dietética de referencia ..... 292  
*Obesity coexists with malnutrition? adequacy of food consumption by severely obese patients to dietary reference intake recommendations*
- Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años ..... 300  
*Application of an obesity treatment protocol for 2 years*
- La Dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos ..... 305  
*The high glycemic index diet was an independent predictor to explain changes in agouti-related protein in obese adolescents*
- Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios ..... 315  
*Prevalence of obesity and altered lipid profile in university students*

### PEDIATRÍA/PEDIATRICS

- Prevalencia y determinantes de la doble carga de malnutrición en hogares en la Puna y Quebrada de Humahuaca, Jujuy, Argentina ..... 322  
*Prevalence and determinants of the dual burden of malnutrition at the household level in Puna and Quebrada de Humahuaca Jujuy, Argentina*

- Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares Mexicanos ..... 331  
*Impact of fortified milk on the iron and zinc levels in Mexican preschool children*
- Perfil sociodemográfico y dietético de 4.471 mujeres en edad fértil que planean un embarazo ..... 337  
*Sociodemographic and dietary profile of 4,471 childbearing-age women planning a pregnancy*
- Eficacia de materiales educativos fotográficos para entrenar a adolescentes con diabetes mellitus con el conteo de carbohidratos ..... 344  
*Efficacy of photographic educational materials for carbohydrate counting training of adolescents with diabetes mellitus*
- Esteatosis Hepática; ¿Preliendo de diabetes tipo 2 en población pediátrica? ..... 350  
*Hepatic steatosis as diabetes type 2 predictor*

### NUTRICIÓN ENTERAL/ENTERAL NUTRITION

- Zinc sérico en pacientes con disfagia sometidos a gastrostomía endoscópica percutánea para nutrición enteral prolongada ..... 359  
*Serum Zn levels in dysphagic patients who underwent endoscopic gastrostomy for long term enteral nutrition*
- La gastrostomía percutánea por ultrasonido "push-introducer" es un método válido para acceder al tracto gastrointestinal ..... 365  
*Ultrasound-guided percutaneous "push-introducer" gastrostomy is a valuable method for accessing the gastrointestinal tract*

### ALIMENTOS FUNCIONALES/FUNCTIONAL FOOD

- El consumo de ñame (*Dioscorea bulbifera* Linn) atenuó la hiperglucemia y la fragilidad ósea en ratas diabéticas ..... 370  
*The intake of yam (Dioscorea bulbifera linn) attenuated the hyperglycemia and the bone fragility in female diabetic rats*

### INVESTIGACIÓN ANIMAL/ANIMAL RESEARCH

- La ingesta prolongada de harina de linaza disminuyó el espesor de la aorta y modula algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular en ratas ..... 376  
*Prolonged flaxseed flour intake decreased the thickness of the aorta and modulates some modifiable risk factors related to cardiovascular disease in rats*

### ANCIANOS/ELDERLY

- Utilidad del enriquecimiento de la dieta sobre la ingesta energética y proteica en pacientes ancianos en riesgo de desnutrición dados de alta a domicilio ..... 382  
*Usefulness of dietary enrichment on energy and protein intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home*

### CÁNCER/CANCER

- Acción anti-proliferativa de silibinina sobre el cáncer adenomatoso de colon humano las células HT-29 ..... 388  
*Anti-proliferative action of silibinin on human colon adenomatous cancer HT-29 cells*

### DEPORTE Y EJERCICIO/SPORTS AND EXERCISE

- La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal; análisis sociodemográfico en España ..... 393  
*Perception of physical fitness is associated with perception of body weight; sociodemographic analysis in Spain*

### DIABETES/DIABETES

- Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática ..... 397  
*Effect of gestational diabetes on adiposity indicators during the first 18 years of life; systematic review*

### INTENSIVOS/INTENSIVE CARE

- Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico ..... 402  
*Analysis of the nutritional parameters and adjustment of the requirements of the initial parenteral nutrition in post surgical critically ill patients*

### VALORACIÓN NUTRICIONAL/NUTRITIONAL EVALUATION

- Utilización de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 para evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos con nutrición parenteral ..... 411  
*Use of Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Screening 2002 to evaluate the nutritional status of non-critically ill patients on parenteral nutrition*
- Evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente, albúmina y transferrina en pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía ..... 420  
*Scored patient-generated subjective global assessment, albumin and transferrin for nutritional assessment of gastrostomy fed head or neck cancer patients*
- Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional ..... 427  
*Effect of early nutritional intervention in the outcome of patients at clinical nutrition risk*

### OTROS/OTHERS

- La realidad del tiempo de ayuno quirúrgico en la era del protocolo ERAS ..... 437  
*The reality of the surgical fasting time in the era of the ERAS protocol*
- La carga glucémica dietética habitual se asocia con factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos ..... 444  
*Usual dietary glycemic load is associated with cardiometabolic risk factors in physically active Brazilian middle-aged men*

### Caso clínico/Clinical cases

- Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito ..... 452  
*Enteropathic acrodermatitis in a patient with high-out-put ileostomy*
- Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia, importancia de su diagnóstico y tratamiento ..... 456  
*Short bowel syndrome cause of hypomagnesaemia importance of its diagnosis and treatment*
- Fístula gastrocólica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación, a propósito de tres casos y revisión de la literatura ..... 460  
*Gastrocolic fistula as a complication of percutaneous feeding gastrostomy, description of three cases and review of the literature*



# Nutrición Hospitalaria

IMPACT FACTOR 2012: 1,305 (JCR)

**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 DIETÉTICA

## N.º 1

Febrero 2014 • Vol. 29  
Periodicidad mensual

Edición y Administración  
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

### OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12  
Oficina 140 Planta 5.ª - 28050 Madrid  
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586  
www.aulamedica.es

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  
GRUPO AULA MÉDICA, S.L.

i

### Taríficas de suscripción:

Profesional ..... 201,87 € + IVA  
Institución ..... 207 € + IVA

### • Por teléfono:

91 344 65 54

### • Por fax:

91 344 65 86

### • Por e-mail:

consuelo@grupoaulamedica.com



**www.aulamedica.es • www.libreriasaulamedica.com**

© SENPE, 2014 - GRUPO AULA MÉDICA, 2014

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.

Visítanos en internet

# NUTRICION HOSPITALARIA

[www.nutricionhospitalaria.com](http://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, preIBCS, IBCS, 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 Latinoamericana 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](http://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

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL  
**SENPE**

 **aula médica**  
formación en salud

[www.senpe.com](http://www.senpe.com)  
[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

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](http://www.metodo.uab.es/enlaces/Requisitos_de_Uniformidad_2006.pdf)).

**IMPORTANTE:** A la aceptación y aprobación definitiva de cada artículo deberán abonarse 150 euros, más impuestos, en concepto de contribución parcial al coste del proceso editorial de la revista. El autor recibirá un comunicado mediante correo electrónico, desde la empresa editorial, indicándole el procedimiento a seguir.

## 1. REMISIÓN Y PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Los trabajos se remitirán por vía electrónica a través del portal [www.nutricionhospitalaria.com](http://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 revista. Por ello en ocasiones pediremos que algunos originales se reconvirtan 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<br>250 palabras | Estructurado<br>4.000 palabras | 5                | 35          |
| Original breve                           | Estructurado<br>150 palabras | Estructurado<br>2.000 palabras | 2                | 15          |
| Revisión                                 | Estructurado<br>250 palabras | Estructurado<br>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 pueden 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.*

**Abono en concepto de financiación parcial de la publicación.** En el momento de aceptarse un artículo original o una revisión no solicitada se facturará la cantidad de 150 € + impuestos para financiar en parte la publicación del artículo (vease Culebras JM y A García de Lorenzo. El factor de impacto de Nutrición Hospitalaria incrementado... y los costes de edición también. *Nutr Hosp* 2012; 27.(5).



ISSN (Versión papel): 0212-1611

# Nutrición Hospitalaria

[www.nutricionhospitalaria.com](http://www.nutricionhospitalaria.com)

ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

[www.nutricionhospitalaria.com](http://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 DIETÉTICA

## DIRECTOR

**JESÚS M. CULEBRAS**

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).  
Universidad de León. Investigador colaborador externo, Instituto de Investigaciones Sanitarias.  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Ac. Profesor Titular de Cirugía - [jesus@culebras.eu](mailto:jesus@culebras.eu)

## REDACTOR JEFE

**A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS**

Jefe del Servicio de Medicina Intensiva. Ac. Catedrático de Universidad. H. U. 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 - [agd@telefonica.net](mailto:agd@telefonica.net)

## COORDINADORES DEL COMITÉ DE REDACCIÓN

**IRENE BRETÓN LESMES**

H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid)  
[lbreton.hugum@salud.madrid.org](mailto:lbreton.hugum@salud.madrid.org)

**ALICIA CALLEJA FERNÁNDEZ**

Complejo Asist. Univ. de León (León)  
[calleja.alicia@gmail.com](mailto:calleja.alicia@gmail.com)

**CRISTINA CUERDA COMPES**

H. G. Universitario Gregorio Marañón (Madrid)  
[mcuerda.hugum@salud.madrid.org](mailto:mcuerda.hugum@salud.madrid.org)

**IGNACIO JAUREGUI LOBERA**

Universidad Pablo de Olavide (Sevilla)  
[ignacio-ja@telefonica.net](mailto:ignacio-ja@telefonica.net)

**ROSA ANGÉLICA LAMA MORÉ**

H. U. Infantil La Paz (Madrid)  
[rlama.hulp@salud.madrid.org](mailto:rlama.hulp@salud.madrid.org)

**DANIEL DE LUIS ROMÁN**

H. U. de Valladolid (Valladolid)  
[dadluis@yahoo.es](mailto:dadluis@yahoo.es)

**LUIS MIGUEL LUENGO PÉREZ**

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)  
[luismluengo@hotmail.com](mailto:luismluengo@hotmail.com)

**DAVID MARTÍNEZ GÓMEZ**

Instituto del Frío. CSIC (Madrid)  
[d.martinez@uam.es](mailto:d.martinez@uam.es)

**J. M. MORENO VILLARES**

Hospital 12 de Octubre (Madrid)  
[jmoreno.hdoc@salud.madrid.org](mailto:jmoreno.hdoc@salud.madrid.org)

**CONSUELO PEDRÓN GINER**

H. I. U. Niño Jesús (Madrid)  
[consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org](mailto:consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org)

**MARÍA DOLORES RUIZ LÓPEZ**

Universidad de Granada (Granada)  
[mdruiz@ugr.es](mailto:mdruiz@ugr.es)

**MIGUEL A. MARTÍNEZ OLMOS**

C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)  
[miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es](mailto:miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es)

**FRANCISCO J. SÁNCHEZ-MUÑOZ**

Universidad Complutense (Madrid)  
[frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es)

**CARMINA WANDEN-BERGHE**

Univ. CEU Cardenal Herrera (Alicante)  
[carminaw@telefonica.net](mailto:carminaw@telefonica.net)

## COMITÉ DE REDACCIÓN

**Responsable de Casos Clínicos****PILAR RIOBO**

Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

**Responsable para Latinoamérica****DAN L. WAITZBERG**

Univ. de São Paulo. São Paulo (Brasil)

**Asesor estadístico y epidemiológico****GONZALO MARTÍN PEÑA**

Hospital de la Princesa (Madrid)

**Asesor para artículos básicos****ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ**

Universidad de Granada (Granada)

**Coord. con el Comité Científico de SENPE****MERCE PLANAS VILA**

Hospital Vall D'Hebrón (Barcelona)

**Coordinadora de Alimentos funcionales****M. GONZÁLEZ-GROSS**

Univ. Complutense de Madrid (Madrid)

**Coordinador con Felanpe****LUIS ALBERTO NIN (Uruguay)**

Universidad de Montevideo (Uruguay)

**J. Álvarez Hernández** (H. U. de Alcalá. Madrid)

**M. D. Ballesteros** (Complejo Asist. Univ. de León. León)

**T. Bermejo Vicedo** (H. Ramón y Cajal. Madrid)

**P. Bolaños Ríos** (Inst. de Ciencias de la Conducta. Sevilla)

**M. Cainzos Fernández** (Univ. de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela)

**M. A. Carbajo Caballero** (H. Campo Grande. Valladolid)

**D. Cardona Pera** (H. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona)

**S. Celaya Pérez** (H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza)

**A. I. Cos Blanco** (H. U. La Paz. Madrid)

**C. De la Cuerda Compés** (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

**D. De Luis** (H. Universitario de Valladolid. Valladolid)

**P. García Peris** (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

**C. Gómez Candela** (H. U. La Paz. Madrid)

**J. González Gallego** (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

**P. González Sevilla** (Universidad de León. León)

**J. Jiménez Jiménez** (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

**F. Jorquera** (Complejo Asist. Univ. de León. León)

**M. A. León Sanz** (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

**C. Martín Villares** (H. Camino de Santiago. Ponferrada. León)

**A. Miján de la Torre** (Hospital General Yagüe. Burgos)

**J. C. Montejo González** (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

**J. M. Moreno Villares** (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

**J. Ortiz de Urbina** (Complejo Asist. Univ. de León. León)

**C. Ortiz Leyba** (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

**P. Pablo García Luna** (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

**V. Palacios Rubio** (H. Miguel Servet. Zaragoza)

**J. L. Pereira Cunill** (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

**A. Pérez de la Cruz** (Universidad de Granada. Granada)

**M. Planas Vila** (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

**I. Polanco Allue** (Univ. Autónoma de Madrid. Madrid)

**N. Prim Vilaro** (Barcelona)

**J. A. Rodríguez Montes** (H. U. La Paz. Madrid)

**M. D. Ruiz López** (Universidad de Granada. Granada)

**I. Ruiz Prieto** (Inst. de Ciencias de la Conducta. Sevilla)

**J. Salas Salvadó** (H. U. de Sant Joan de Reus. Tarragona)

**J. Sánchez Nebra** (Hospital Montecelo. Pontevedra)

**J. Sanz Valero** (Universidad de Alicante. Alicante)

**E. Toscano Novella** (Hospital Montecelo. Pontevedra)

**M.ª Jesús Tuñón** (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

**G. Varela Moreira** (Univ. CEU San Pablo. Madrid)

**C. Vázquez Martínez** (H. Ramón y Cajal. Madrid)

**C. Wanden-Berghe** (Univ. CEU Cardenal Herrera. Alicante)

## CONSEJO EDITORIAL IBEROAMERICANO

**Coordinador****A. GIL**

Univ. de Granada (España)

**C. Angarita** (Centro Colombiano de Nutrición Integral y Revista Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

**E. Atalah** (Universidad de Chile. Revista Chilena de Nutrición. Chile)

**M. E. Camilo** (Universidade de Lisboa. Portugal)

**F. Carrasco** (Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo. Universidad de Chile. Chile)

**A. Crivelli** (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

**J. M. Culebras** (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España)

**J. Faintuch** (Hospital das Clínicas. Brasil)

**M. C. Faíção** (Revista Brasileira de Nutrición Clínica. Brasil)

**A. García de Lorenzo** (Hospital Universitario La Paz. España)

**D. De Girolami** (Universidad de Buenos Aires. Argentina)

**J. Klaasen** (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

**G. Kliger** (Hospital Universitario Austral. Argentina)

**L. Mendoza** (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

**L. A. Moreno** (Universidad de Zaragoza. España)

**S. Muzzo** (Universidad de Chile. Chile)

**F. J. A. Pérez-Cueto** (Universidad de La Paz. Bolivia)

**M. Perman** (Universidad Nacional del Litoral. Argentina)

**J. Sotomayor** (Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

**H. Vannucchi** (Archivos Latino Americanos de Nutrición. Brasil)

**C. Velázquez Alva** (Univ. Autónoma Metropolitana. Nutrición Clínica de México. México)

**D. Waitzberg** (Universidad de São Paulo. Brasil)

**N. Zavaleta** (Universidad Nacional de Trujillo. Perú)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION *PARENTERAL Y ENTERAL*

**SEN** **PE**

#### 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**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

# SENPE

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

### Presidente

• MIGUEL LEÓN SANZ

### Vicepresidenta

• CARMEN SÁNCHEZ  
ÁLVAREZ

### Tesorera

• MERCEDES CERVERA  
PERIS

### Secretaria

• ROSA BURGOS PELÁEZ

### Vocales

- LORENA ARRIBAS HORTIGÜELA
- ROSANA ASHBAUGH ENGUINADOS
- MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ OLMOS
- CARMINA WANDEN-BERGHE LOZANO

### Miembros de honor

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

### Coordinador de la página web

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

### Presidente de honor

• JESÚS CULEBRAS  
jesus@culebras.eu

## Comité Científico-Educacional

### Coordinadora

• CRISTINA DE LA CUERDA COMPÉS

### Secretaria

• PILAR MATÍA MARTÍN

### Vocales

- CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
- LAURA FRÍAS SORIANO
- CLARA VAQUERIZO ALONSO
- MARÍA DOLORES RUIZ LÓPEZ

### Coordinador Grupos de Trabajo

• GABRIEL OLIVEIRA FUSTER

### Director de la Revista Nutr Hosp

• JESÚS CULEBRAS FERNÁNDEZ



# SUMARIO

## ARTÍCULOS ESPECIALES

- MALNUTRICIÓN Y DESIGUALDADES EN LA ESPAÑA DEL FRANQUISMO:  
EL IMPACTO DEL COMPLEMENTO ALIMENTICIO LÁCTEO EN EL CRECIMIENTO  
DE LOS ESCOLARES ESPAÑOLES (1954-1978) ..... 227  
*Eva Mª Trescastro-López, Mª Eugenia Galiana-Sánchez, Pamela Pereyra-Zamora,  
Joaquín Moncho Vasallo, Andreu Nolasco y Josep Bernabeu-Mestre*

## REVISIONES

- IMPORTANCIA DE LOS ASPECTOS NUTRICIONALES EN EL PROCESO INFLAMATORIO  
DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE; UNA REVISIÓN ..... 237  
*Leticia González Cernadas, Beatriz Rodríguez-Romero y Lidia Carballo-Costa*
- CUIDADO NUTRICIONAL DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ..... 246  
*Magaly Aceves-Martins*
- EFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES ASOCIADOS A LA TERAPIA  
BIOLÓGICA DEL CÁNCER ..... 259  
*Sara Alonso Castellanos, María Soto Célix, Judith Alonso Galarreta, Ana del Riego Valledor  
y Alberto Miján de la Torre*
- MEDICIONES DE PERMEABILIDAD INTESTINAL: ASPECTOS GENERALES Y POSIBLES  
RIESGOS ..... 269  
*Tatiana Fiche Salles Teixeira, Ana Paula Boroni Moreira, Nilian Carla Silva Souza, Rafael Frias  
y Maria do Carmo Gouveia Peluzio*

## ORIGINALES

### Obesidad

- RESULTADOS DEL ESTUDIO PROMESA I; EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN  
DE UNA DIETA DE MUY BAJO APORTE CALÓRICO Y REEDUCACIÓN ALIMENTARIA  
POSTERIOR MEDIANTE EL MÉTODO PRONOKAL® EN EL TRATAMIENTO DEL  
EXCESO DE PESO ..... 282  
*Amparo Martínez-Riquelme, Ignacio Sajoux y Joan Fondevila*
- ¿OBESIDAD COEXISTE CON LA DESNUTRICIÓN? ADECUACIÓN DEL CONSUMO DE  
ALIMENTOS DE LOS PACIENTES OBESOS A LAS RECOMENDACIONES DE INGESTA  
DIETÉTICA DE REFERENCIA ..... 292  
*Jaqueline Driemeyer Correia Horvath, Mariana Laitano Dias de Castro, Natália Kops,  
Natasha Kruger Malinoski y Rogério Friedman*
- APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE OBESIDAD DURANTE 2 AÑOS ..... 300  
*Miguel Carnero Gregorio, Paula Álvarez Freire, Alberto Molares Vila, Myrian Álvarez González,  
Oscar Carnero Gregorio, José Ramón Arias Álvarez, Miguel Angel Blach Italiani,  
Carlos Villaverde Taboada y Luisa Fernanda Pérez Méndez*
- LA DIETA DE ALTO ÍNDICE GLUCÉMICO ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE PARA  
EXPLICAR LOS CAMBIOS EN LA PROTEÍNA RELACIONADA AL AGOUTI EN  
ADOLESCENTES OBESOS ..... 305  
*Bárbara Dal Molin Netto, Deborah Cristina Landi Masquio, Raquel Munhoz da Silveira Campos,  
Priscila de Lima Sanches, Flavia Campos Corgosinho, Lian Tock, Lila Missae Oyama,  
Marco Túlio de Mello, Sergio Tufik, Ana Raimunda Dâmas*
- PREVALENCIA DE OBESIDAD Y PERFIL LIPÍDICO ALTERADO EN JÓVENES  
UNIVERSITARIOS ..... 315  
*Claudia Elena González Sandoval, Yolanda Díaz Burke, Adriana Patricia Mendizabal-Ruiz,  
Eunice Medina Díaz y José Alejandro Morales*

### Pediatría

- PREVALENCIA Y DETERMINANTES DE LA DOBLE CARGA DE MALNUTRICIÓN  
EN HOGARES EN LA PUNA Y QUEBRADA DE HUMAHUACA, JUJUY, ARGENTINA ..... 322  
*M. N. Bassett, D. Romaguera, M. A. Gimenez, M. O. Lobo y N. C. Samman*

# SUMARIO (continuación)

LA REVISTA TIENE LAS DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS FIRMADAS POR LOS AUTORES QUE PONDRA A DISPOSICIÓN DE QUIÉN LO SOLICITE

- EFECTO DE LA LECHE FORTIFICADA LICONSA EN EL ESTADO DE HIERRO Y ZINC EN PRESCOLARES MEXICANOS ..... 331  
*María Isabel Grijalva-Haro, Elsa Yolanda Chavarria, Elizabeth Artalejo, Amparo Nieblas, José Antonio Ponce y Alma E. Robles-Sardin*
- PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO Y DIETÉTICO DE 4.471 MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PLANEAN UN EMBARAZO ..... 337  
*Marta Cuervo, Leticia Goni, Susana Santiago, Itziar Zazpe, Aquilino García y J. Alfredo Martínez*
- EFICACIA DE MATERIALES EDUCATIVOS FOTOGRÁFICOS PARA ENTRENAR A ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS CON EL CONTEO DE CARBOHIDRATOS ..... 344  
*Adriana Servilha Gandolfo, Débora Vasconcelos Bastos, Bruna Abreu Jabur Makluf, Lenyca de Cassya Lopes Neri, Roberta Díaz Savoldelli, Thais Della Manna, Durval Damiani y Alexandre Archanjo Ferraro*
- ESTEATOSIS HEPÁTICA: ¿PRELUDIO DE DIABETES TIPO 2 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA? ..... 350  
*Carolina Loureiro, Alejandro Martínez-Aguayo, Carmen Campino, Cristián Carvajal, Carlos Eduardo Fardella y Hernán García*
- Nutrición enteral**
- ZINC SÉRICO EN PACIENTES CON DISFAGIA SOMETIDOS A GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA PARA NUTRICIÓN ENTERAL PROLONGADA ..... 359  
*Carla Adriana Santos, Jorge Fonseca, José Brito, Tânia Fernandes, Luísa Gonçalves y António Sousa Guerreiro*
- LA GASTROSTOMÍA PERCUTÁNEA POR ULTRASONIDO “PUSH-INTRODUCER” ES UN MÉTODO VÁLIDO PARA ACCEDER AL TRACTO GASTROINTESTINAL ..... 365  
*Stanislaw Klek, Adam Hermanowicz, Jerzy Salowka, Tomasz Cegielný, Konrad Matysiak, Michael Chourdakis y Piotr Szybinski*
- Alimentos funcionales**
- EL CONSUMO DE ÑAME (*DIOSCOREA BULBIFERA LINN*) ATENUÓ LA HIPERGLUCEMIA Y LA FRAGILIDAD ÓSEA EN RATAS DIABÉTICAS ..... 370  
*Thaís de Salgado Rêgo, Louise da Silva Ash, Letícia Pessoa, Márcia Barreto da Silva Feijó, Juliana Leite, Aline de Sousa dos Santos, Carlos Alberto Soares da Costa y Gilson Teles Boaventura*
- Investigación animal**
- LA INGESTA PROLONGADA DE HARINA DE LINAZA DISMINUYÓ EL ESPESOR DE LA AORTA Y MODULA ALGUNOS FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN RATAS ..... 376  
*Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo, Gabriela Câmara Vicente, Lúvia Hipólito Cardozo Brant, Denise Mafra, Maurício Alves Chagas y Gilson Teles Boaventura*
- Ancianos**
- UTILIDAD DEL ENRIQUECIMIENTO DE LA DIETA SOBRE LA INGESTA ENERGÉTICA Y PROTÉICA EN PACIENTES ANCIANOS EN RIESGO DE DESNUTRICIÓN DADOS DE ALTA A DOMICILIO ..... 382  
*Joan Trabal, Sonia Hervas, Maria Forga, Pere Leyes y Andreu Farran-Codina*
- Cáncer**
- ACCIÓN ANTI-PROLIFERATIVA DE SILIBININA SOBRE EL CÁNCER ADENOMATOSO DE COLON HUMANO LAS CÉLULAS HT-29 ..... 388  
*Reyhan Akhtar, Mohd. Ali, Safrunnisa Mahmood y Sankar Nath Sanyal*

# SUMARIO

(continuación)

LA REVISTA TIENE LAS DECLARACIONES DE CONFLICTOS DE INTERÉS FIRMADAS POR LOS AUTORES QUE PONDRA A DISPOSICIÓN DE QUIÉN LO SOLICITE

## Deporte y ejercicio

- LA PERCEPCIÓN DEL ESTADO DE FORMA FÍSICA ESTÁ ASOCIADA A LA PERCEPCIÓN DEL PESO CORPORAL; ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICO EN ESPAÑA ..... 393  
*Carlos Mª Tejero-González*

## Diabetes

- EFECTO DE LA DIABETES GESTACIONAL SOBRE LOS INDICADORES DE ADIPOSIDAD EN LOS PRIMEROS 18 AÑOS; REVISIÓN SISTEMÁTICA ..... 397  
*Arturo Jiménez Cruz, Armando Ortega Cisneros y Montserrat Bacardí Gascón*

## Intensivos

- ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES Y AJUSTE DE REQUERIMIENTOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL DE INICIO EN EL PACIENTE CRÍTICO POSTQUIRÚRGICO ..... 402  
*Mª Carmen Herrero Domínguez-Berrueta, Ana María Martín de Rosales Cabrera y Montserrat Pérez Encinas*

## Valoración nutricional

- UTILIZACIÓN DE SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT, PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT Y NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002 PARA EVALUAR EL ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES NO CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL ..... 411  
*M. B. Badia-Tahull, S. Cobo-Sacristán, E. Leiva-Badosa, M. E. Miquel-Zurita, N. Méndez-Cabalerio, R. Jódar-Masanés y J. Llop-Talaverón*
- EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA DEL ESTADO DE NUTRICIÓN GENERADA POR EL PACIENTE, ALBÚMINA Y TRANSFERRINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA O CUELLO ALIMENTADOS POR GASTROSTOMÍA ..... 420  
*Marta Alexandra Correia Pereira, Carla Adriana Santos, José Almeida Brito y Jorge Fonseca*
- EFECTO DE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL TEMPRANA EN EL RESULTADO CLÍNICO DE PACIENTES EN RIESGO NUTRICIONAL ..... 427  
*Susana Montoya Montoya y Nora Elena Munera García*

## Otros

- LA REALIDAD DEL TIEMPO DE AYUNO QUIRÚRGICO EN LA ERA DEL PROTOCOLO ERAS .... 437  
*Talita Cestonaro, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Rubia Daniela Thieme, João Neto Cardoso y Antônio Carlos Ligocki Campo*
- LA CARGA GLUCÉMICA DIETÉTICA HABITUAL SE ASOCIA CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN HOMBRES BRASILEÑOS DE MEDIANA EDAD FÍSICAMENTE ACTIVOS ..... 444  
*Paula G. Cocate, Antônio J. Natali, Alessandro de Oliveira, Helen Hermana M. Hermsdorff, Maria do Carmo G. Peluzio, Giana Z. Longo, Jéssica M. Buthers, Elizária C. dos Santos, Leandro L. de Oliveira y Rita de Cássia G. Alfenas*

## CASOS CLÍNICOS

- ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA EN PACIENTE CON ILEOSTOMÍA DE ALTO DÉBITO ..... 452  
*Sonia Junquera Bañares, Eugenio Oria Mundín y José Ignacio Botella-Carretero*
- SÍNDROME DE INTESTINO CORTO CAUSA DE HIPOMAGNESEMIA, IMPORTANCIA DE SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ..... 456  
*F. B. García, I. Sanchez, F. Arrieta, A. Calañas, J. I. Botella-Carretero, I. Zamarrón y C. Vázquez*
- FÍSTULA GASTROCÓLICA COMO COMPLICACIÓN DE GASTROSTOMÍA PERCUTÁNEA DE ALIMENTACIÓN, A PROPÓSITO DE TRES CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA ..... 460  
*Ignacio Jiménez Varo, Noelia Gros Herguido, Juana Parejo Campos, Dolores Tatay Domínguez, José Luis Pereira Cunill, Pilar Serrano Aguayo, María Socas Macías y Pedro Pablo García-Luna*

# SUMMARY

## SPECIAL ARTICLES

- MALNUTRITION AND INEQUALITIES IN FRANCOIST SPAIN: THE IMPACT OF A MILK SUPPLEMENT ON THE GROWTH OF SPANISH SCHOOLCHILDREN (1954-1978) ..... 227  
*Eva Mª Trescastro-López, Mª Eugenia Galiana-Sánchez, Pamela Pereyra-Zamora, Joaquín Moncho Vasallo, Andreu Nolasco and Josep Bernabeu-Mestre*

## REVIEWS

- IMPORTANCE OF NUTRITIONAL TREATMENT IN THE INFLAMMATORY PROCESS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS; A REVIEW ..... 237  
*Leticia González Cernadas, Beatriz Rodríguez-Romero and Lidia Carballo-Costa*
- NUTRITIONAL CARE FOR PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS ..... 246  
*Magaly Aceves-Martins*
- ASSOCIATED METABOLIC AND NUTRITIONAL SIDE EFFECTS TO BIOLOGICAL CANCER THERAPY ..... 259  
*Sara Alonso Castellanos, María Soto Célix, Judith Alonso Galarreta, Ana del Riego Valledor and Alberto Miján de la Torre*
- INTESTINAL PERMEABILITY MEASUREMENTS: GENERAL ASPECTS AND POSSIBLE PITFALLS ..... 269  
*Tatiana Fiche Salles Teixeira, Ana Paula Boroni Moreira, Nilian Carla Silva Souza, Rafael Frias and Maria do Carmo Gouveia Peluzio*

## ORIGINALS

### Obesity

- RESULTS OF PROMESA I STUDY; EFFICACY AND SAFETY OF A VERY LOW CALORIE DIET APPLICATION AND FOLLOWING ALIMENTARY REEDUCATION WITH THE PRONOKAL® METHOD IN THE TREATMENT OF EXCESS OF WEIGHT ..... 282  
*Amparo Martínez-Riquelme, Ignacio Sajoux and Joan Fondevila*
- OBESITY COEXISTS WITH MALNUTRITION? ADEQUACY OF FOOD CONSUMPTION BY SEVERELY OBESE PATIENTS TO DIETARY REFERENCE INTAKE RECOMMENDATIONS .... 292  
*Jaqueline Driemeyer Correia Horvath, Mariana Laitano Dias de Castro, Natália Kops, Natasha Kruger Malinoski and Rogério Friedman*
- APPLICATION OF AN OBESITY TREATMENT PROTOCOL FOR 2 YEARS ..... 300  
*Miguel Carnero Gregorio, Paula Álvarez Freire, Alberto Molares Vila, Myrian Álvarez González, Oscar Carnero, Gregorio José Ramón Arias Álvarez, Miguel Angel Blach Italiani, Carlos Villaverde Taboada and Luisa Fernanda Pérez Méndez*
- THE HIGH GLYCEMIC INDEX DIET WAS AN INDEPENDENT PREDICTOR TO EXPLAIN CHANGES IN AGOUTI-RELATED PROTEIN IN OBESE ADOLESCENTS ..... 305  
*Bárbara Dal Molin Netto, Deborah Cristina Landi Masquio, Raquel Munhoz da Silveira Campos, Priscila de Lima Sanches, Flavia Campos Corgosinho, Lian Tock, Lila Missae Oyama, Marco Túlio de Mello, Sergio Tufik and Ana Raimunda Dâmaso*
- PREVALENCE OF OBESITY AND ALTERED LIPID PROFILE IN UNIVERSITY STUDENTS .... 315  
*Claudia Elena González Sandoval, Yolanda Díaz Burke, Adriana Patricia Mendizabal-Ruiz, Eunice Medina Díaz and José Alejandro Morales*

### Pediatrics

- PREVALENCE AND DETERMINANTS OF THE DUAL BURDEN OF MALNUTRITION AT THE HOUSEHOLD LEVEL IN PUNA AND QUEBRADA OF HUMAHUACA, JUJUY, ARGENTINA ..... 322  
*M. N. Bassett, D. Romaguera, M. A. Gimenez, M. O. Lobo and N. C. Samman*

# SUMMARY (continuation)

THE JOURNAL HAS CONFLICTS OF INTEREST DECLARATIONS FORMS SIGNED BY THE AUTHORS THAT MAY BE PROVIDED TO ANYONE ASKING FOR THEM

- IMPACT OF FORTIFIED MILK ON THE IRON AND ZINC LEVELS IN MEXICAN PRESCHOOL CHILDREN ..... 331  
*María Isabel Grijalva-Haro, Elsa Yolanda Chavarria, Elizabeth Artalejo, Amparo Nieblas, José Antonio Ponce and Alma E. Robles-Sardin*
- SOCIODEMOGRAPHIC AND DIETARY PROFILE OF 4,471 CHILDBEARING-AGE WOMEN PLANNING A PREGNANCY ..... 337  
*Marta Cuervo, Leticia Goni, Susana Santiago, Itziar Zazpe, Aquilino García and J. Alfredo Martínez*
- EFFICACY OF PHOTOGRAPHIC EDUCATIONAL MATERIALS FOR CARBOHYDRATE COUNTING TRAINING OF ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS ..... 344  
*Adriana Servilha Gandolfo, Débora Vasconcelos Bastos, Bruna Abreu Jabur Makluf, Lenyia de Cassya Lopes Neri, Roberta Diaz Savoldelli, Thais Della Manna, Durval Damiani and Alexandre Archanjo Ferraro*
- HEPATIC STEATOSIS AS DIABETES TYPE 2 PREDICTOR ..... 350  
*Carolina Loureiro, Alejandro Martínez-Aguayo, Carmen Campino, Cristián Carvajal, Carlos Eduardo Fardella and Hernán García*
- Enteral nutrition**
- SERUM ZN LEVELS IN DYSPHAGIC PATIENTS WHO UNDERWENT ENDOSCOPIC GASTROSTOMY FOR LONG TERM ENTERAL NUTRITION ..... 359  
*Carla Adriana Santos, Jorge Fonseca, José Brito, Tânia Fernandes, Luísa Gonçalves and António Sousa Guerreiro*
- ULTRASOUND-GUIDED PERCUTANEOUS 'PUSH -INTRODUCER' GASTROSTOMY IS A VALUABLE METHOD FOR ACCESSING THE GASTROINTESTINAL TRACT ..... 365  
*Stanislaw Klek, Adam Hermanowicz, Jerzy Salowka, Tomasz Cegiełny, Konrad Matysiak, Michael Chourdakis and Piotr Szybinski*
- Functional food**
- THE INTAKE OF YAM (*DIOSCOREA BULBIFERA* LINN) ATTENUATED THE HYPERGLYCEMIA AND THE BONE FRAGILITY IN FEMALE DIABETIC RATS ..... 370  
*Thaís de Salgado Rêgo, Louise da Silva Ash, Letícia Pessoa, Márcia Barreto da Silva Feijó, Juliana Leite, Aline de Sousa dos Santos, Carlos Alberto Soares da Costa and Gilson Teles Boaventura*
- Animal research**
- PROLONGED FLAXSEED FLOUR INTAKE DECREASED THE THICKNESS OF THE AORTA AND MODULATES SOME MODIFIABLE RISK FACTORS RELATED TO CARDIOVASCULAR DISEASE IN RATS ..... 376  
*Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo, Gabriela Câmara Vicente, Livia Hipólito Cardozo Brant, Denise Mafra, Maurício Alves Chagas and Gilson Teles Boaventura*
- Elderly**
- USEFULNESS OF DIETARY ENRICHMENT ON ENERGY AND PROTEIN INTAKE IN ELDERLY PATIENTS AT RISK OF MALNUTRITION DISCHARGED TO HOME ..... 382  
*Joan Trabal, Sonia Hervas, Maria Forga, Pere Leyes and Andreu Farran-Codina*
- Cancer**
- ANTI-PROLIFERATIVE ACTION OF SILIBININ ON HUMAN COLON ADENOMATOUS CANCER HT-29 CELLS ..... 388  
*Reyhan Akhtar, Mohd. Ali, Safrunnisa Mahmood and Sankar Nath Sanyal*
- Sports and exercise**
- PERCEPTION OF PHYSICAL FITNESS IS ASSOCIATED WITH PERCEPTION OF BODY WEIGHT; SOCIODEMOGRAPHIC ANALYSIS IN SPAIN ..... 393  
*Carlos M<sup>a</sup> Tejero-González*

continued ►►►



# SUMMARY (continuation)

THE JOURNAL HAS CONFLICTS OF INTEREST DECLARATIONS FORMS SIGNED BY THE AUTHORS THAT MAY BE PROVIDED TO ANYONE ASKING FOR THEM

## Diabetes

- EFFECT OF GESTATIONAL DIABETES ON ADIPOSITY INDICATORS DURING THE FIRST 18 YEARS OF LIFE; SYSTEMATIC REVIEW ..... 397  
*Arturo Jiménez Cruz, Armando Ortega Cisneros and Montserrat Bacardí Gascón*

## Intensive care

- ANALYSIS OF THE NUTRITIONAL PARAMETERS AND ADJUSTMENT OF THE REQUIREMENTS OF THE INITIAL PARENTERAL NUTRITION IN POST SURGICAL CRITICALLY ILL PATIENTS ..... 402  
*M<sup>a</sup> Carmen Herrero Domínguez-Berrueta, Ana María Martín de Rosales Cabrera and Montserrat Pérez Encinas*

## Nutritional evaluation

- USE OF SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT, PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT AND NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002 TO EVALUATE THE NUTRITIONAL STATUS OF NON-CRITICALLY ILL PATIENTS ON PARENTERAL NUTRITION ..... 411  
*M. B. Badia-Tahull, S. Cobo-Sacristán, E. Leiva-Badosa, M. E. Miquel-Zurita, N. Méndez-Cabalerio, R. Jódar-Masanés and J. Llop-Talaverón*
- SCORED PATIENT -GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT, ALBUMIN AND TRANSFERRIN FOR NUTRITIONAL ASSESSMENT OF GASTROSTOMY FED HEAD OR NECK CANCER PATIENTS ..... 420  
*Marta Alexandra Correia Pereira, Carla Adriana Santos, José Almeida Brito and Jorge Fonseca*
- EFFECT OF EARLY NUTRITIONAL INTERVENTION IN THE A OUTCOME OF PATIENTS AT RISK CLINICAL NUTRITION ..... 427  
*Susana Montoya Montoya and Nora Elena Munera Garcia*

## Others

- THE REALITY OF THE SURGICAL FASTING TIME IN THE ERA OF THE ERAS PROTOCOL .... 437  
*Talita Cestonaro, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Rubia Daniela Thieme, João Neto Cardoso and Antônio Carlos Ligoeki Campos*
- USUAL DIETARY GLYCEMIC LOAD IS ASSOCIATED WITH CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN PHYSICALLY ACTIVE BRAZILIAN MIDDLE-AGED MEN ..... 444  
*Paula G. Cocate, Antônio J. Natali, Alessandro de Oliveira, Helen Hermana M. Hermsdorff, Maria do Carmo G. Peluzio, Giana Z. Longo, Jéssica M. Buthers, Elizária C. dos Santos, Leandro L. de Oliveira and Rita de Cássia G. Alfenas*

## CLINICAL CASES

- ENTEROPATHIC ACRODERMATITIS IN A PATIENT WITH HIGH-OUT-PUT ILEOSTOMY ..... 452  
*Sonia Junquera Bañares, Eugenio Oria Mundín and José Ignacio Botella-Carretero*
- SHORT BOWEL SYNDROME CAUSE OF HYPOMAGNEAEMIA IMPORTANCE OF ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT ..... 456  
*F. B. García, I. Sanchez, F. Arrieta, A. Calañas, J. I. Botella-Carretero, I. Zamarron and C. Vázquez*
- GASTROCOLIC FISTULA AS A COMPLICATION OF PERCUTANEOUS FEEDING GASTROSTOMY, DESCRIPTION OF THREE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE .... 460  
*Ignacio Jiménez Varo, Noelia Gros Herguido, Juana Parejo Campos, Dolores Tatay Domínguez, José Luis Pereira Cunill, Pilar Serrano Aguayo, María Socas Macías and Pedro Pablo García-Luna*



## Artículo especial

# Malnutrición y desigualdades en la España del franquismo; el impacto del complemento alimenticio lácteo en el crecimiento de los escolares españoles (1954-1978)

Eva M<sup>a</sup> Trescastro-López<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Eugenia Galiana-Sánchez<sup>2</sup>, Pamela Pereyra-Zamora<sup>3</sup>, Joaquín Moncho Vasallo<sup>4</sup>, Andreu Nolasco<sup>5</sup> y Josep Bernabeu-Mestre<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Doctora en Salud Pública. Dietista-Nutricionista. Profesora ayudante (LOU) de la Universidad de Alicante. <sup>2</sup>Doctora en Salud Pública. Profesora Titular de la Universidad de Alicante. <sup>3</sup>Estadística y Demografía. Profesora Ayudante (LOU) de la Universidad de Alicante. <sup>4</sup>Licenciado en Ciencias Matemáticas. Doctor en Medicina. Profesor Titular de la Universidad de Alicante. <sup>5</sup>Profesor Titular de la Universidad de Alicante. Director del Grupo Balmis de Investigación en Salud Comunitaria e Historia de la Ciencia. <sup>6</sup>Doctor en Medicina. Catedrático de Historia de la Ciencia de la Universidad de Alicante.

## Resumen

A lo largo del siglo XX, la población española fue consolidando su proceso de transición nutricional y alimentaria. En la etapa pre-transicional, se produjo un renovado interés por las deficiencias que mostraba la alimentación de los niños y se apostó por la educación alimentaria-nutricional para superarlas. El objetivo del trabajo es analizar el estado nutricional, a través de la talla como parámetro antropométrico, que mostraba la población escolar del ámbito rural español, entre las décadas de 1950 y 1970, su evolución y las diferencias que existían entre regiones. Los resultados ponen de manifiesto que al inicio de la década de 1960 se apreciaban dos patrones: un primer grupo donde la estatura de los niños de la costa cantábrica, zona de Levante, Cataluña y Baleares, mostraba niveles similares a los de niños bien alimentados; y un segundo grupo donde las tallas eran inferiores, en el que se encontraban las regiones de Andalucía, Extremadura y Galicia. Entre 1954 y 1977, las tallas de los niños bien alimentados mostraron un incremento que fue especialmente intenso entre 1954 y la primera mitad de la década de 1960. En el caso de los niños y niñas que acudían a las escuelas nacionales del ámbito rural, también se produjo un significativo incremento en la talla, además de corregirse las diferencias regionales que existían al principio de los años sesenta. En todos aquellos avances habrían influido tanto el complemento alimenticio, como las actividades de educación alimentación y nutrición que se llevaron a cabo en el marco del Programa EDALNU.

(Nutr Hosp. 2014;29:227-236)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7146

Palabras clave: Transición nutricional. Alimentación escolar. Educación alimentario-nutricional. Antropometría. Complemento alimenticio.

**Correspondencia:** Eva María Trescastro López.  
Universidad de Alicante.  
Grup Balmis d' Investigació en Salut Comunitaria  
i Història de la Ciència.  
Campus de San Vicent del Raspeig. Ap. 99.  
E-03080 Alacant.  
E-mail: eva.trescastro@ua.es

Recibido: 15-XI-2013.  
Aceptado: 1-XII-2013.

## MALNUTRITION AND INEQUALITIES IN FRANCOIST SPAIN; THE IMPACT OF A MILK SUPPLEMENT ON THE GROWTH OF SPANISH SCHOOLCHILDREN (1954-1978)

## Abstract

The Spanish nutritional and food transition was consolidated over the course of the twentieth century. In the pre-transition stage, a renewed interest emerged in the deficiencies presented by children's diets, and food and nutritional education was considered the best course of action to correct them. The aim of this study was to analyse the changes over time and regional differences in the nutritional status of Spanish schoolchildren in rural areas in the 1950s and 1970s, using their height as an anthropometric parameter. The results revealed the existence of two categories at the beginning of the 1960s: a first group in which the height of children from the Cantabrian coast, the Levante, Catalonia and the Balearic Islands was similar to that of well-nourished children, and a second group from the regions of Andalusia, Extremadura and Galicia, who were not as tall. Between 1954 and 1977, the height of well-nourished children rose, particularly between 1954 and the first half of the 1960s. There was also a significant increase in the height of children attending national schools in rural areas, and the regional differences that had existed at the beginning of the 1960s disappeared. These advances were undoubtedly influenced both by the milk supplement and the food and nutritional education activities carried out within the framework of the Spanish Diet and Nutrition Education programme (EDALNU).

(Nutr Hosp. 2014;29:227-236)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7146

Key words: Nutritional transition. School feeding. Food and nutrition education. Anthropometry. Dietary supplements.

## Introducción

A lo largo del siglo XX, la población española fue consolidando su proceso de transición nutricional y alimentaria. Durante la etapa pre-transicional, en las primeras décadas del siglo pasado, la alimentación de la población española y en concreto la de la infancia era deficiente. A finales de los años 40 se describía un panorama nutricional marcado por un bajo aporte calórico, un buen aporte de proteínas totales (aunque en buena parte lo era gracias a las proteínas vegetales), déficit de calcio y de vitaminas A y B<sub>2</sub><sup>1</sup>. Fue en este contexto y a partir de la década de 1950 cuando se produjo un renovado interés por los problemas de la alimentación de los niños en edad escolar y se apostó por la educación alimentaria-nutricional como medio fundamental para superar estas deficiencias<sup>2,3</sup>.

Aunque la alimentación escolar contaba con antecedentes como las cantinas escolares<sup>4</sup>, en 1952 se creó el “Servicio de Protección de la Alimentación Escolar Infantil” con el fin de “perfeccionar en todos los aspectos la nutrición de los alumnos de las escuelas nacionales y de orientar debidamente los comedores escolares sostenidos por el Ministerio de Educación Nacional, así como instruir a las familias en orden a la alimentación de sus hijos en edad escolar”<sup>5</sup>. Dos años más tarde, en 1954, se creaba el Servicio Escolar de Alimentación y Nutrición (SEAN) y entre sus funciones destacaba la misión de organizar, distribuir e instalar los medios necesarios para el establecimiento del complemento alimenticio procedente de la Ayuda Social Americana y cooperar a la orientación dietética en la edad escolar. El centro escolar se presentaba no sólo como el lugar fundamental para la educación elemental, sino como foco principal de la educación sanitaria y alimentaria. Además, la tarea que se le encomendaba a la escuela, que a la vez estaba tan cerca de los niños como de sus familias, era doble: por un lado de divulgación, y por otro la de suplir, al menos durante un período determinado de tiempo, la escasez de los alimentos de función plástica (proteínas) que resultaban básicas para el crecimiento<sup>6</sup>. Fue esta deficiencia en proteínas en la alimentación de los escolares la primera de las cuestiones que atendió el SEAN, al encomendarle el reparto del complemento alimenticio a base de leche y derivados<sup>7</sup>. El reto era significativo ya que en España en ese momento, la leche gozaba de un escaso prestigio social y se consumía menos que en los países de su entorno<sup>8</sup>. Además, se daba la circunstancia de que en el mundo rural existía una tendencia menor al consumo de leche al considerarla como un alimento-medicamento<sup>9</sup>.

Hasta aquel momento, la importancia de la suplementación láctea había sido ampliamente probada en varios países, ya que a partir de 1920 se habían realizado experimentos sobre alimentación para determinar el efecto positivo producido por la leche como alimento complementario<sup>10</sup>. En España en la década de 1950 también se llevó a cabo un estudio que venía a confirmar esta cuestión. En el año 1955 en la provincia de Castellón se

tomaron datos de niños de entre 4 y 17 años de dos grupos diferentes: 274 niños de clase acomodada procedentes de las clases de pago de la Escuelas Pías y del Instituto Nacional de Enseñanza Media y 228 niños de clase económicamente débil pertenecientes a las clases gratuitas de las Escuelas Pías y a las Centurias de Aprendices del Frente de Juventudes. Se tomaron medidas de talla y peso y se evaluó la presencia de caries dentaria, además de analizar la edad ósea y la aportación láctea diaria en niños. La diferencia según las tablas de Wetzel entre la edad real y la que teóricamente debieran tener los jóvenes de clases acomodadas era insignificante hasta los 15 años y el retraso claro que se presentaba a los 16 y 17 años cabía imputarlo a las deficiencias alimentarias de la guerra y posguerra. Sin embargo, en los niños de clase económicamente débil, el retraso en el crecimiento ya se observaba en las primeras edades, se hacía más evidente a los doce años y llegaba a ser de cerca de tres años a los 17<sup>11</sup>. En cuanto a la aportación láctea, el 45% de los jóvenes del grupo perteneciente a los económicamente débiles no tomaban leche, mientras que este dato era del 24% en los jóvenes de clase acomodada. Por este motivo se procedió a suplementar a la mitad de los niños de clase económicamente débil con 250 ml de leche (leche en polvo descremada), 10 g de mantequilla y 30 g de queso por ración. Dos años después se repitieron las mediciones y se comparó el crecimiento medio bianual de cada grupo de edad a partir de los 6 hasta los 14 años de los niños de 1955 que no habían recibido ningún tipo de suplementación con los de 1957 que sí la habían recibido, observándose que en el primer grupo era de 9,61 cm, mientras que en el segundo grupo era de 14,08 cm, alcanzando estos últimos valores similares de jóvenes de clase acomodada<sup>11</sup>.

Sin embargo, a pesar de estos datos, el éxito de cualquier tipo de alimentación complementaria depende, en gran parte, de la manera como se compensen las deficiencias que existen en el régimen alimentario familiar y como se ha señalado, este fue uno de los aspectos de los que también se ocupó el SEAN.

Unos años después, en el marco de los acuerdos entre el Gobierno Español y los organismos internacionales FAO y UNICEF, se puso en marcha en 1961 el Programa de Educación en Alimentación y Nutrición (EDALNU)<sup>12</sup>. El objetivo fundamental del Programa era mejorar el nivel nutricional de la población e indirectamente el nivel de salud, a través de la difusión de los conocimientos en alimentación, la promoción de mejores hábitos alimentarios y el estímulo del consumo de alimentos locales<sup>12,13</sup>. Resulta importante destacar este último aspecto, teniendo en cuenta el contexto, ya que cuando una población depende del suministro de alimentos frescos importados, durante su transporte se puede producir una pérdida importante en vitaminas. Este hecho unido a las pérdidas que se producen durante su cocinado puede provocar que su valor nutritivo descienda en tal medida, que se produzcan carencias importantes en la alimentación de determinadas sustancias<sup>10</sup>.

Para poner en marcha el Programa, en primer lugar, se llevaron a cabo una serie de encuestas dietéticas por el método de inventario y compra<sup>14</sup>, cuyo objetivo era conocer la situación nutricional en la que se encontraba la población y en especial la población infantil<sup>15</sup>. Además se realizaron estudios antropométricos en alumnos de escuelas nacionales de familias modestas cuyos resultados se compararon con tallas y pesos de niños normales, tomados como control aquellos procedentes de familias de mejor posición económica, al suponer que éstos estaban bien alimentados<sup>2,16</sup>.

El objetivo fundamental de este trabajo es analizar el estado nutricional, a través de la talla como parámetro antropométrico, que mostraba la población escolar del ámbito rural español durante las décadas de 1950 y 1970, su evolución y las diferencias que existían entre unas regiones y otras.

Así mismo, se pretende evaluar el impacto de las actividades del Programa de Educación en Alimentación y Nutrición encaminadas a la mejora de la alimentación de los escolares entre las décadas de 1950 y 1970. En concreto, se aborda la influencia que tuvo la suplementación láctea en el grupo escolar comprendido entre los 4 y 14 años de edad.

## Material y métodos

En primer lugar, se ha procedido a la localización de datos antropométricos referidos a población escolar recogidos en estudios de crecimiento publicados en el período objeto de esta investigación. Los trabajos fueron llevados a cabo tanto por el Servicio Escolar de Alimentación y Nutrición como por el Instituto Nacional de Higiene de la Alimentación y la Nutrición y la Oficina Técnica de Alimentación y Nutrición del Programa EDALNU.

En concreto se han analizado los resultados aportados, por un lado, por tres estudios de los años 1954, 1968 y 1977 donde se recogen las tallas de niños considerados por los autores de dichos trabajos como “normales”: “niños sanos, bien nutridos y sin ningún dato patológico en el momento de su examen que pueden considerarse como representativos de crecimiento normal de los niños españoles en la actualidad”<sup>17-19</sup> (Tabla I).

En 1954, el Instituto Nacional de Higiene de la Alimentación y la Nutrición, procedió a la evaluación de tres encuestas que se llevaron a cabo en 1948, 1950 y 1953. Confeccionaron unas “tablas patrones de peso y talla que representaban la media del crecimiento de los niños españoles normales”<sup>17</sup>, ya que hasta ese momento se utilizaban tablas que, a excepción de la de Grande y Rof (1941), habían sido obtenidas en niños de otros países, particularmente americanos, cuyos patrones no se correspondían a los de los niños españoles<sup>20</sup>.

Para la obtención de los datos de 1968 los autores estudiaron a 900 niños de entre 6 y 14 años y 1.100 niñas de entre 4 y 14 años (100 niños de cada sexo en cada grupo de edad estudiado), pertenecientes a los

**Tabla I**

|                                                                                                                                  | Niños  | Niñas  | Total   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|---------|
| C.P y Liceo Francés de Madrid (1954)<br>“Patrones de crecimiento de niños españoles normales”                                    |        |        | 4.840   |
| 136 localidades rurales (1964)<br>“Datos de talla y peso de 128.000 niños españoles”                                             | 64.896 | 63.421 | 128.317 |
| El Pilar y Sagrados Corazones de Madrid (1968)<br>“Patrones de crecimiento de los niños españoles normales”                      | 900    | 1.100  | 2.000   |
| Localidades rurales (1970)<br>“Alimentación y Nutrición”                                                                         |        |        | 44.000  |
| El Pilar y Sagrados Corazones de Madrid (1977)<br>“Actualización de los patrones de crecimiento de los niños españoles normales” | 900    | 1.300  | 2.200   |

Fuente: *Elaboración propia.*

colegios madrileños de El Pilar y los Sagrados Corazones: “por pertenecer a familias de desahogada posición económica, cultural y social, es seguro que están bien alimentados”<sup>20</sup>.

En 1977 se recogieron los datos de niños y niñas escolares en los mismos colegios que en el año 1968 habían estudiado García Almansa, Fernández y Palacios, con el fin de poder hacer una comparación. Se eligieron estos dos colegios por considerar que la mayor parte de sus escolares estaban bien alimentados y se seleccionaron niños sanos, excluyendo los afectados de alguna enfermedad que condicionara su crecimiento o estado de nutrición. En total se obtuvieron datos de peso y talla de 100 niñas de cada edad desde los cuatro a los dieciséis años, ambos inclusive, conformando un total de 1.300 niñas. Así mismo, se procedió a la obtención de datos sobre peso y talla de 100 niños varones de cada edad, comprendidos entre los siete y quince años, ambos inclusive, conformando la muestra 900 niños. En total se recogieron los datos de 2.200 escolares entre niños y niñas<sup>19</sup>.

Por otro lado, se ha procedido al análisis de los datos de dos estudios de los años 1964 y 1970 (Tabla I), en los cuáles se definían así a los escolares incluidos:

“Alumnos de las Escuelas Primarias, dependientes del Ministerio de Educación Nacional, y a las que, como es sabido, acuden en general sólo niños de familias muy modestas, que no pueden costear la enseñanza privada, habitual en España entre las clases más pudientes. Esto hace que estos datos de talla y peso supongan un estudio de los niños de familias económicamente débiles, de nivel de vida y ali-

mentación inferior a la media de la población española [...] en su mayor parte”<sup>16</sup>.

Los datos de 1964 fueron recogidos en pueblos pequeños, tanto del interior como de la costa. En algunas ocasiones, sin embargo, procedían de pueblos grandes o ciudades, en cuyo caso se referían sistemáticamente a zonas periféricas, suburbanas, de carácter fabril casi siempre. El número total de pueblos estudiados fue de 136 [...] y la elección de los pueblos se realizó al azar, evitándose toda preselección, salvo el haber procurado que pertenecieran a diferentes comarcas en cada provincia, al estar alejados unos de otros [...]. La talla fue tomada con los escolares descalzos y pantalón en los niños y en ropa interior las niñas [...]. La investigación tuvo una duración de dos años: en 1963, se estudiaron 60.798 niños (31.056 varones y 29.742 hembras), y en 1964, se estudiaron 67.519 niños (33.840 varones y 33.679 hembras). Suman, por tanto, 64.896 varones y 63.421 hembras, conformando la muestra un total de 128.317 niños y niñas<sup>16</sup>. El estudio se repitió unos años después, en 1970, con una muestra de 44.000 niños<sup>21</sup>.

Además de analizar la evolución de las tallas medias de niños considerados “normales” por edades y regiones, se ha estudiado la información de carácter cualitativo que acompañaba los estudios que se llevaron a cabo por parte de los organismos mencionados con anterioridad.

## Resultados y discusión

Al observar la evolución de las tallas de los niños considerados como normales (Gráficos 1 y 2) se puede comprobar como las curvas de 1954 y 1968 reflejan un incremento de 5 cm en los catorce años transcurridos. Sin embargo, los datos muestran que llegan a los seis años con esos 5 cm de más, mientras que, a partir de esa edad, el crecimiento sigue una evolución similar en ambos grupos de niños. Entre 1968 y 1977, como era

de esperar, el incremento fue mucho menor, ya que el margen de mejora se había reducido. Para explicar aquella mejora, sobre todo la que se alcanzó en el primer período, los trabajos que hemos consultado destacaban las mejoras en el estado de salud de las embarazadas al mejorar su alimentación y los cuidados higiénico-sanitarios, así como la mejora de los cuidados prestados a la primera infancia, y en concreto la alimentación y nutrición tras el destete.

En el caso de las niñas, la talla era superior en 4-6 cm, según la edad, a la de 1954, observándose un crecimiento más rápido de ellas durante la infancia, y sobre todo durante la edad puberal<sup>18</sup>.

Respecto a los datos de 1968, los autores afirmaban que esos patrones de crecimiento, obtenidos a partir de las cifras de peso y talla de 2.000 niños sanos, bien nutridos y sin ningún dato patológico en el momento de su examen, podían considerarse como representativos de crecimiento normal de los niños españoles de la época<sup>18</sup>.

En 1963-64, se llevó a cabo, como ya hemos indicado, un estudio antropométrico en una muestra de 128.000 niños que acudían a las escuelas nacionales de 136 localidades rurales repartidas por toda la geografía nacional<sup>22</sup>. Como se puede comprobar en los gráficos 3 y 4, los resultados ponen de manifiesto un importante retraso en la talla de los niños y niñas del ámbito rural pertenecientes a un nivel socioeconómico medio-bajo, en relación a la que mostraban los niños normales tallados en 1968, y que se situaba también por debajo de la de los tallados diez años antes, en 1954.

Además, los exámenes médicos efectuados a estos niños de diversos lugares de España demostraban la existencia de algunas lesiones atribuibles a defectos en la alimentación. Sin embargo, dejando a un lado algunos casos de raquitismo y una gran frecuencia de caries dentaria, eran en realidad escasos los casos de niños con lesiones de alguna importancia. Lo que más se encontraba eran alteraciones atribuibles a falta de vitamina A, y en segundo lugar a vitamina B<sub>2</sub>.

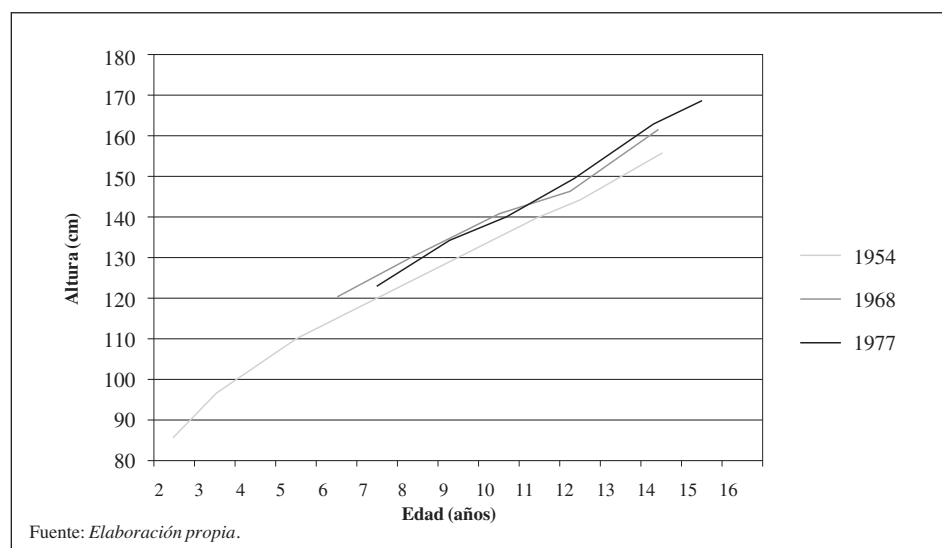


Gráfico 1.—Talla media de niños normales.



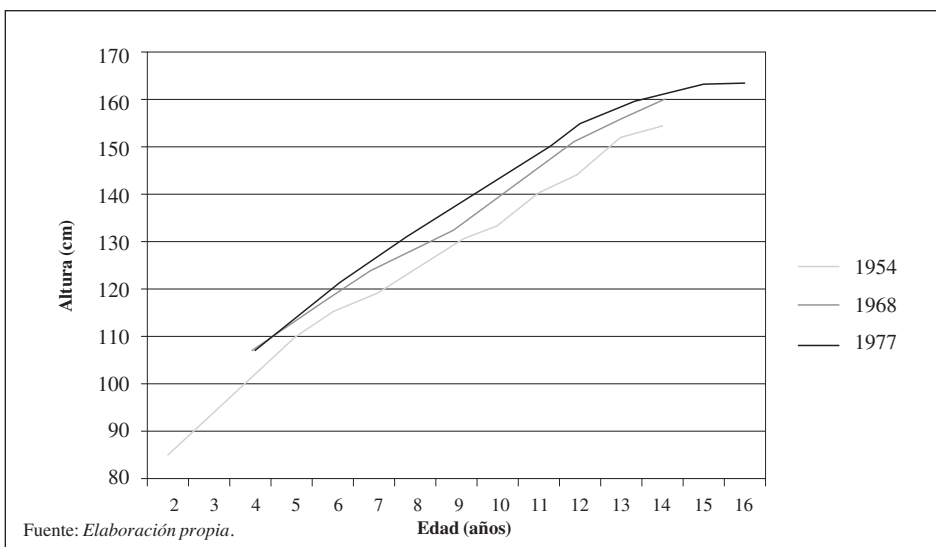


Gráfico 2.—Talla media de niñas normales.

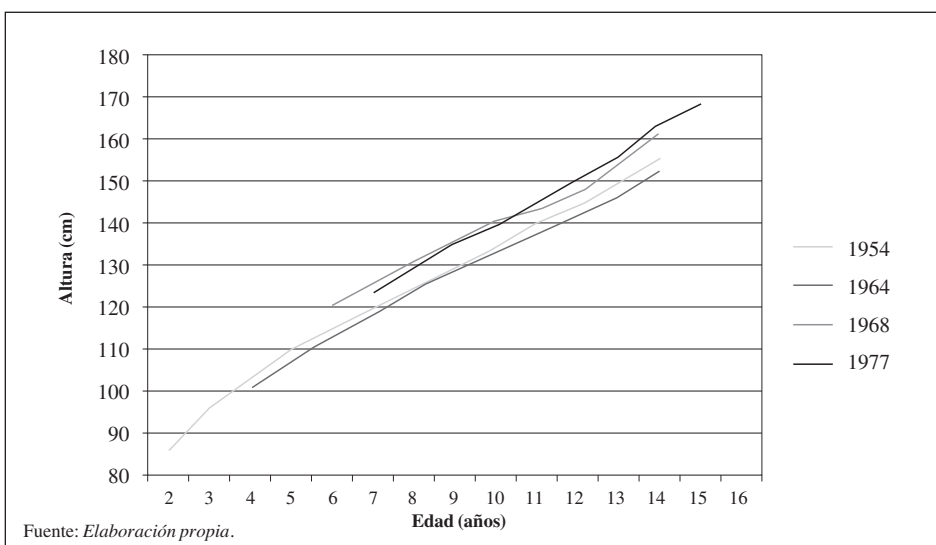


Gráfico 3.—Talla media de niños normales (1954-1968-1977) y talla de la muestra de Escuelas Nacionales de 1964.

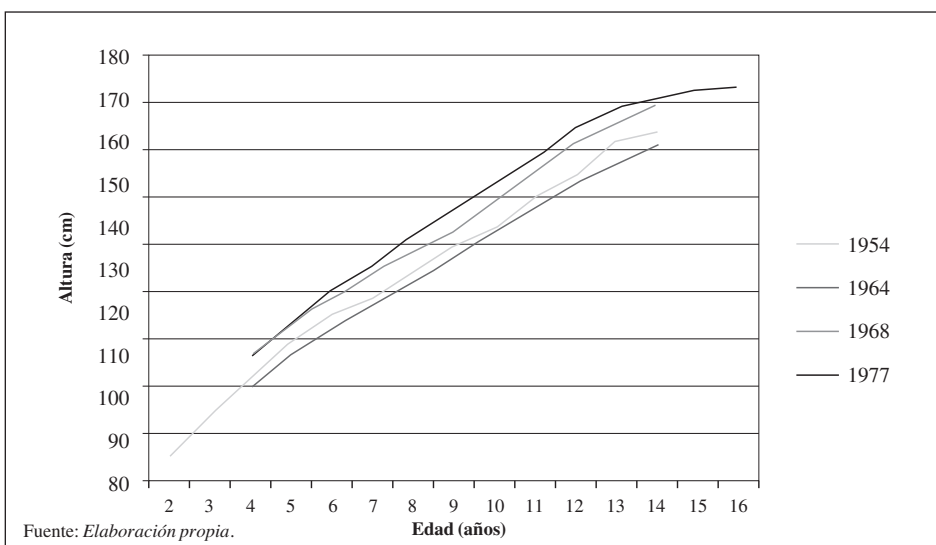


Gráfico 4.—Talla media de niñas normales (1954-1968-1977) y talla de la muestra de Escuelas Nacionales de 1964.



Respecto a la información de carácter cualitativo que acompañaba a los estudios<sup>23-27</sup>, los datos dietéticos mostraban un aporte suficiente de calorías y proteínas, y en la mayoría de los casos un buen porcentaje de proteínas animales. Sin embargo, el aporte de calcio era bajo (los niños recibían el 50% o menos del que necesitaban para su edad), por lo que no era de extrañar su baja estatura, siendo la causa de esa falta de calcio el escaso consumo de leche que se hacía en España<sup>2</sup>. Como afirmaba el profesor Palacios: “De ahí la inmensa utilidad del complemento alimenticio, vaso de leche que se distribuye a todos los niños de las escuelas durante todos los días del curso y que viene a atajar este importante defecto existente en la alimentación de una gran parte de nuestros niños españoles. Sus efectos que ya han empezado a notarse, se harán bien ostensibles en un plazo muy breve”<sup>22</sup>.

También era frecuente encontrar una falta de vitamina A (los aportes oscilaban entre el 80 y el 30%), que contribuye al crecimiento y ayuda a explicar la talla baja. Su deficiencia cabía atribuirla, a la falta de consumo de verduras, que rara vez entraban en la alimentación de muchos españoles por considerar que no alimentan o que eran un lujo inútil, ya que se ignoraba su valor como fuente de vitaminas<sup>2</sup> (Tabla II).

Las localidades rurales que conformaban la muestra de 1964, fueron agrupadas en doce regiones que no se correspondían con la distribución administrativa clásica, sino con el nivel de vida o desarrollo socioeconómico alcanzado. Como señalaban los mismos autores del estudio, dicha división resultaba demasiado amplia ya que dentro de cada región se podrían haber establecido

**Tabla II**

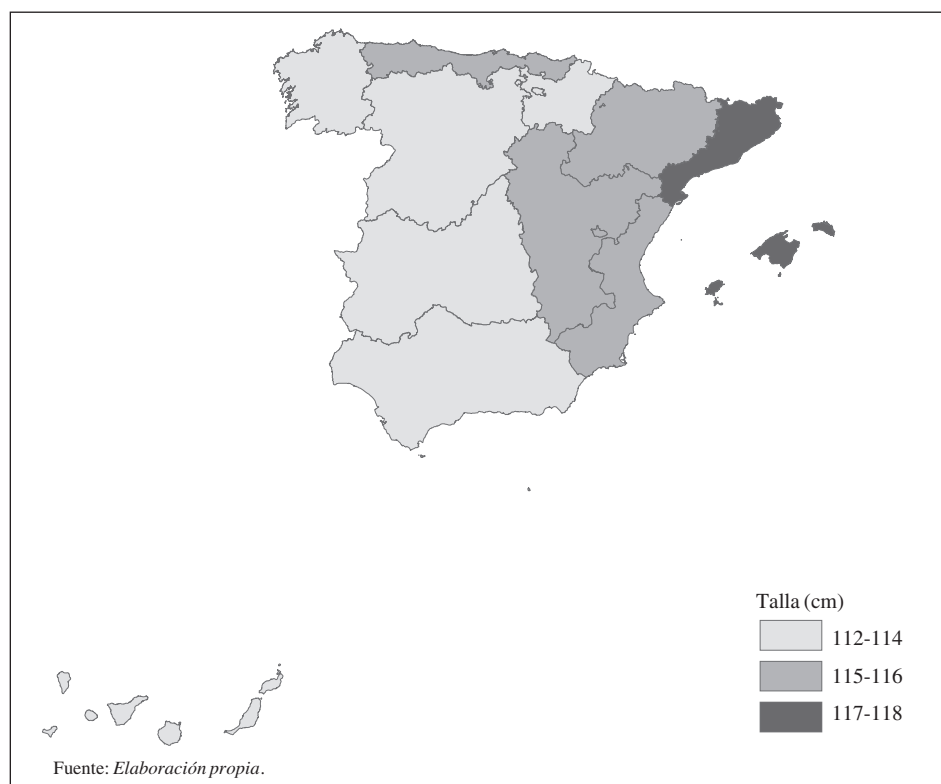
| <i>% de lo aconsejable<br/>que reciben los niños</i> | <i>Calcio</i> | <i>Vitamina A</i> | <i>Talla a los<br/>diez años</i> |
|------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------------------|
| Normales españoles                                   | 100           | 100               | 134,2 cm                         |
| Familias modestas del centro de Madrid               | 65            | 79                | 133,8 cm                         |
| Familias de un suburbio de Madrid                    | 57            | 51                | 132,9 cm                         |
| Pueblo de Cuenca                                     | 33            | 42                | 129,8 cm                         |

Fuente: De Palacios<sup>2</sup>

subdivisiones, pero se optó por no hacerlo ya que una subdivisión excesiva entorpecería la visión de conjunto. En su opinión, en la época existía una mayor industrialización y nivel de vida más elevado en la zona Cantábrica, Alto Ebro, Cataluña marítima, Levante y Baleares. Castilla la Vieja, Aragón, Pirineo y Castilla la Nueva tendrían un nivel de vida más bajo, mientras que Galicia, Andalucía, Canarias y las provincias agrupadas como Cordillera Ibérica se considerarían como zonas deprimidas con un nivel de vida inferior al del resto de España<sup>16</sup>.

A partir de los datos aportados en dichos trabajos se ha podido realizar un análisis espacial y observar las diferencias entre regiones (Figs. 1, 2, 3 y 4).

Tal como muestran los mapas, se observa un claro paralelismo entre la talla alcanzada y el grado de desarrollo socioeconómico. Los de la costa cantábrica, de Levante, de Cataluña y Baleares, tenían una talla similar a la de los niños bien alimentados (tomados como referen-



*Fig. 1.—Distribución de la talla media en 1964 por grupos de edad y regiones económicas. Niños de 4 a 9 años.*

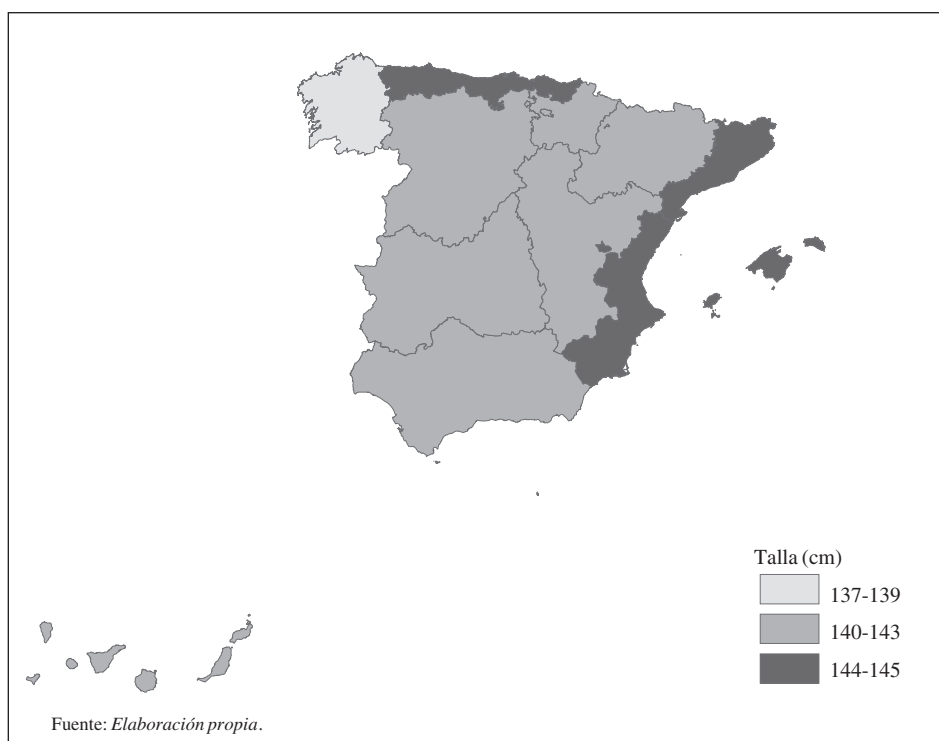


Fig. 2.—Distribución de la talla media en 1964 por grupos de edad y regiones económicas. Niños de 10 a 14 años.

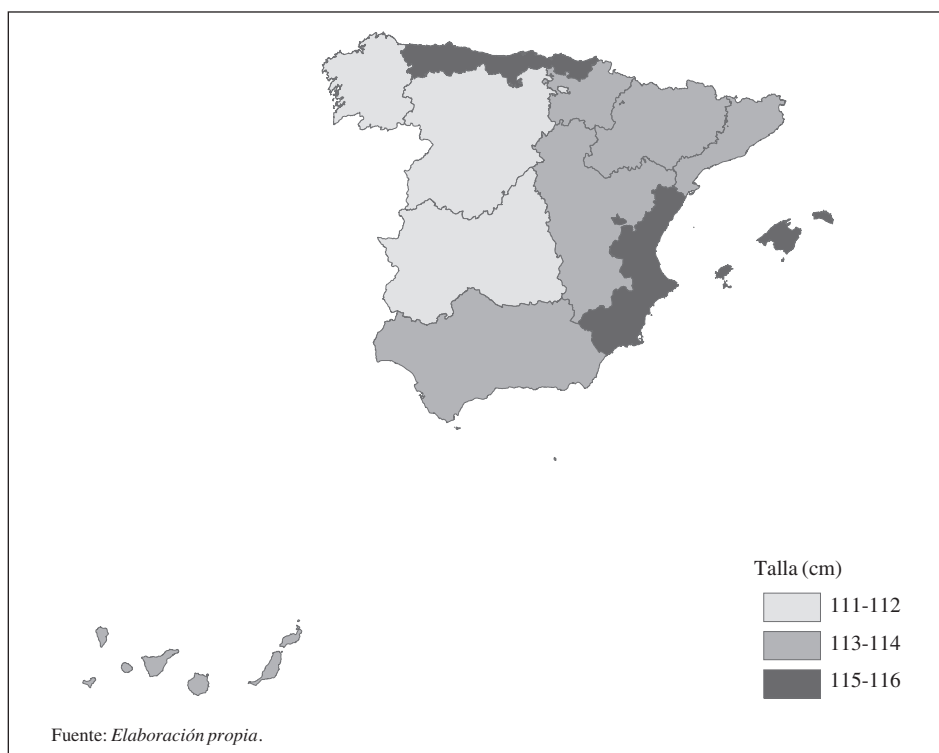


Fig. 3.—Distribución de la talla media en 1964 por grupos de edad y regiones económicas. Niñas de 4 a 9 años.

cia de patrones normales), mientras que las regiones más pobres (Andalucía, Extremadura y, sobre todo, Galicia), las tallas eran notablemente inferiores (Figs. 5 y 6).

Estas diferencias eran atribuidas al factor alimentario y a una nutrición inadecuada. De hecho, en 1970 se repitió el estudio, y se pudo comprobar (tal como se refleja

en el histograma, figura 7) que las tallas habían aumentado muy poco en las zonas más prósperas, mientras que en las más pobres —que durante ese tiempo habían mejorado su nivel de vida—, los incrementos fueron muy acusados, acercándose a las tallas de los niños de las zonas de mayor desarrollo socioeconómico<sup>21</sup>.

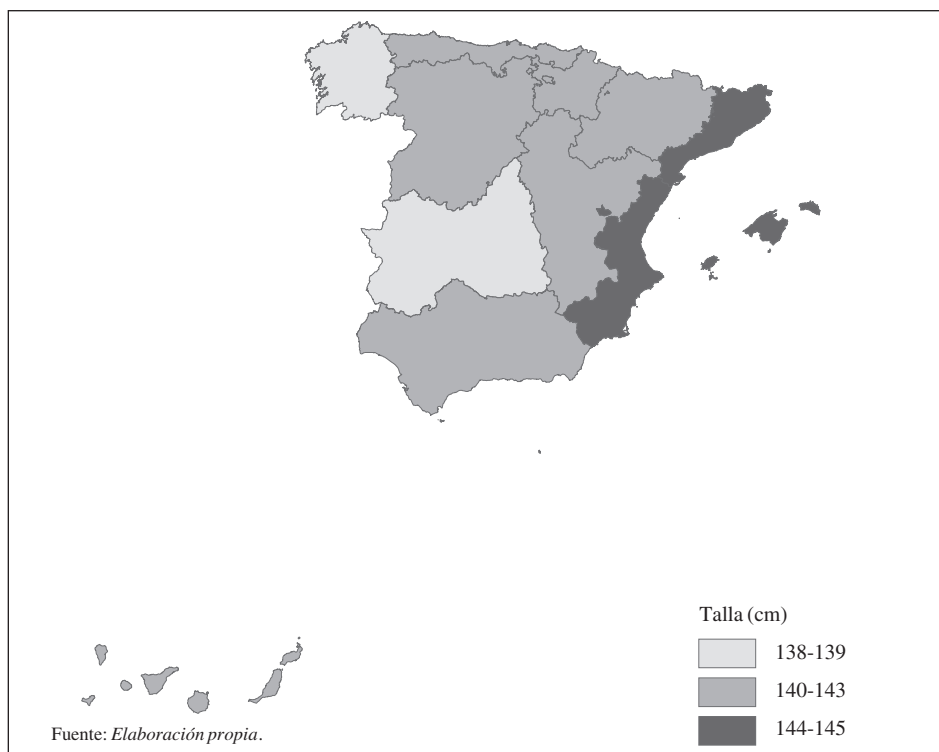


Fig. 4.—Distribución de la talla media en 1964 por grupos de edad y regiones económicas. Niñas de 10 a 14 años.

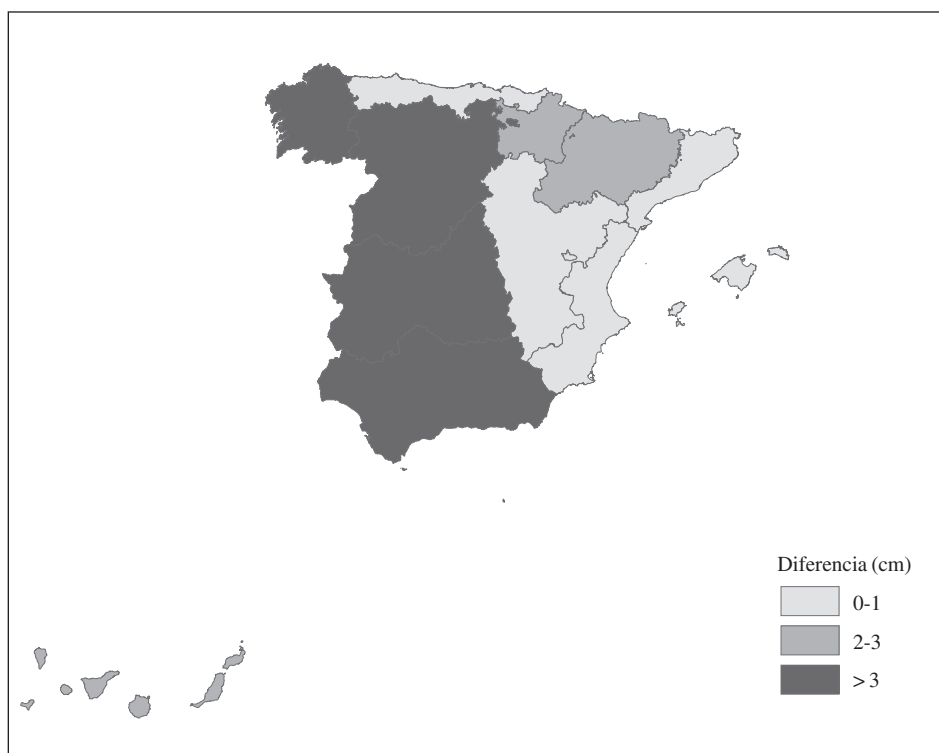


Fig. 5.—Distribución espacial de la diferencia de la talla media de la muestra de 1964 de Escuelas Nacionales en relación con la talla media de la muestra de 1954 de niños "normales".

Como señalaba uno de los investigadores que participó en ambos estudios, el profesor Francisco Vivanco, al no haberse modificado las condiciones de naturaleza ambiental o racial, cabía atribuir dicha mejora a la prosperidad económica, pero también a una mayor

cultura general y nutricional, corrigiendo, así, muchos hábitos alimentarios que resultaban poco saludables; variando la alimentación con un incremento del consumo de leche, de productos animales, vegetales y frutas; y superando, de esta forma, las deficiencias en cal-

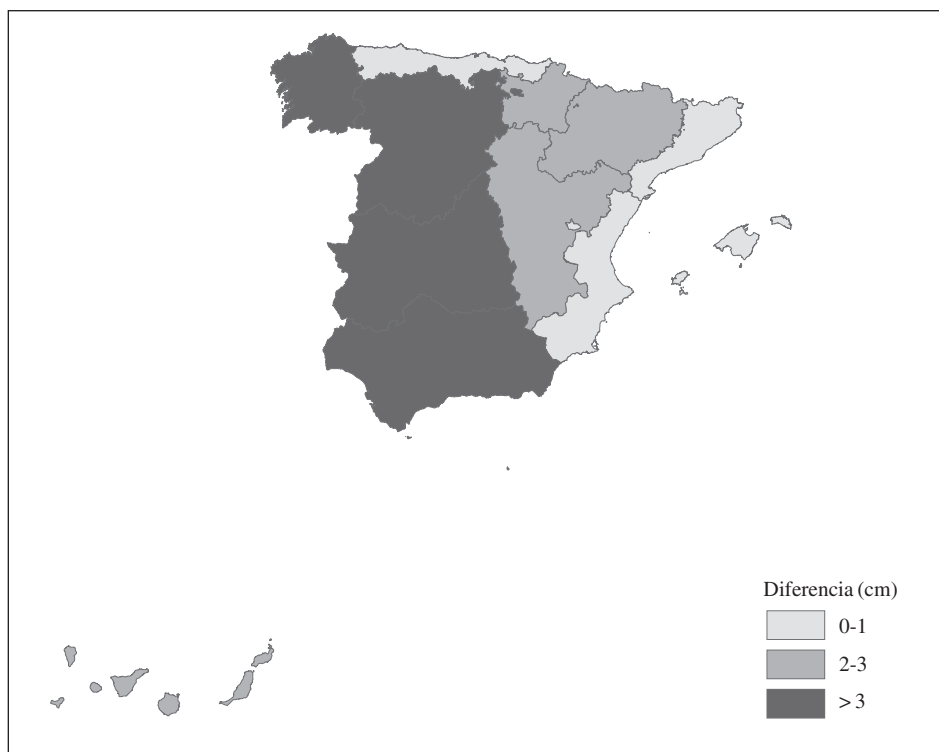
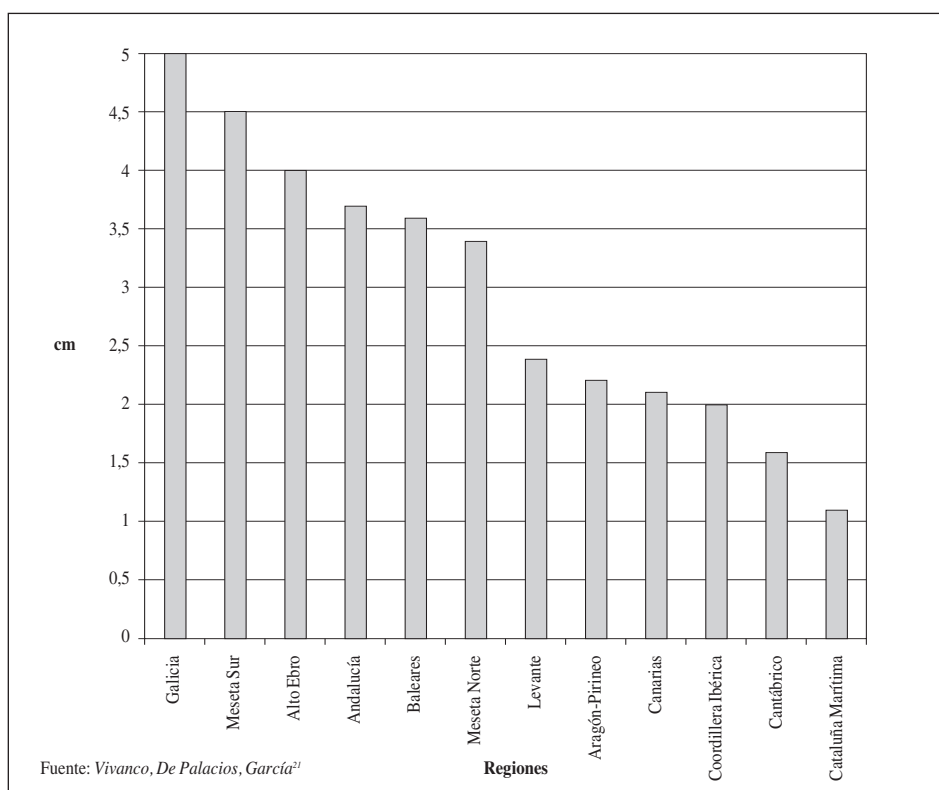


Fig. 6.—Distribución espacial de la diferencia de la talla media de la muestra de 1964 de Escuelas Nacionales en relación con la talla media de la muestra de 1954 de niñas “normales”.



Fuente: Vivanco, De Palacios, García<sup>21</sup>

Fig. 7.—Incremento de la talla media (cm) de 1970 respecto a 1964.

cio y vitaminas A y B que se había detectado en las encuestas dietéticas y en las revisiones médicas que acompañaron los estudios antropométricos<sup>16</sup>.

La coincidencia de todos aquellos avances con la implementación del complemento alimenticio que representaba la leche y sus derivados distribuido por el Ser-

vicio Escolar de Alimentación entre los niños que acudían a las escuelas nacionales<sup>28</sup> y las actividades desarrolladas por el Programa de Educación en Alimentación y Nutrición en dicho ámbito, ponen de manifiesto la importancia y la incidencia que pudieron tener aquellas políticas.

## Conclusiones

Los datos antropométricos de las poblaciones escolares estudiadas ponen de manifiesto que, al inicio de la década de 1960 se apreciaban dos claros patrones: un primer grupo donde la estatura de los niños de la costa cantábrica, la zona de Levante, Cataluña y Baleares, mostraba niveles similares a los del grupo de niños “bien alimentados” que aportaban la referencia de patrones de normalidad; y un segundo grupo donde las tallas eran notablemente inferiores y en donde se incluía Andalucía, Extremadura y Galicia.

Entre 1954 y 1977, las tallas de los niños españoles bien alimentados (tomados como referencia de patrones normales) mostraron un incremento que fue especialmente intenso entre 1954 y la primera mitad de la década de 1960. En el caso de los niños y niñas que acudían a las escuelas nacionales del ámbito rural, también se produjo, entre 1964 y 1970, un significativo incremento en la talla, además de corregirse las diferencias regionales que existían en los primeros años sesenta.

En todos aquellos avances habrían influido tanto el complemento alimenticio, como las actividades de educación en alimentación y nutrición que se llevaron a cabo en el marco del Programa EDALNU, y en particular en la corrección de los déficits alimentarios y nutricionales que mostraban los sectores más vulnerables, tal como ocurría con los niños y niñas de las localidades rurales que fueron objeto de estudio.

## Referencias

1. Bernabeu-Mestre J, Galiana Sánchez ME, Trescastro López EM, Castelló Botía I. El contexto histórico de la transición nutricional en España. En: Bernabeu Mestre J, Barona J (eds). Nutrición, salud y sociedad. España y Europa en los siglos XIX y XX. València: Seminari d'Estudis sobre la Ciència/Publicacions de la Universitat de València; 2011. p. 185-208.
2. De Palacios JM. Estado nutritivo de nuestros niños. Madrid: Ministerio de Educación Nacional. Dirección General de Enseñanza Primaria; 1964.
3. De Palacios JM. Información sobre el Programa de Educación en Alimentación y Nutrición en España. Madrid: Gobierno Español (CIBIS)-FAO-UNICEF; 1969.
4. Trescastro López EM, Bernabeu Mestre J, Galiana Sánchez ME. Nutrición comunitaria y alimentación escolar en España: el ejemplo de las cantinas escolares de la Asociación de Caridad

- Escolar de Madrid (1901-1927). *Rev Esp Nutr Comunit* 2011; 17 (4): 206-12.
5. Trescastro-López EM, Bernabeu-Mestre J, Galiana-Sánchez ME. Nutrición y Salud Pública: políticas de alimentación escolar en la España contemporánea (1931-1978). *Asclepio* 2013; 65 (2): 26.
6. Trescastro-López EM, Trescastro-López S. La educación en alimentación y nutrición en el medio escolar: el ejemplo del Programa EDALNU. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2013; 17 (2): 84-90.
7. Servicio Escolar de Alimentación. Documenta. Cuaderno nº870. Madrid: Dirección General de Prensa; 1955.
8. Hernández Adell I. La difusión de un nuevo alimento: producción y consumo de leche en España, 1865-1936 [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012.
9. Casado D. Perfiles del Hambre. Madrid: Edicusa; 1967.
10. Scott ML. La alimentación escolar y su influencia en la nutrición del niño. Roma: FAO; 1954.
11. Altava V y cols. Crecimiento y alimentación de los castellonenses. Castellón: Instituto Viciaria de la Excm. Diputación Provincial de Castellón; 1957.
12. Esplugues Pellicer JX, Trescastro López EM. El Programa de Educación en Alimentación y Nutrición: cuando la alimentación española era satisfactoria (1961-1972). En: Gracia M, editora. Alimentación, salud y cultura: encuentros interdisciplinarios. Tarragona: Publicacions URV; 2012. pp. 423-40.
13. López C. Los problemas de nutrición aplicada: El Programa EDALNU (Educación en Alimentación y Nutrición). *Nutr Clin Diet Hosp* 1987; VII (1): 62-4.
14. López C. Encuesta realizada en la zona rural española sobre consumos de alimentos a nivel familiar obtenidos por el sistema de inventarios y compras. *Rev Sanid Hig Publica* 1984; 58: 119-46.
15. García A, López C. Nuestra experiencia en el programa EDALNU. *Nutr Clin Diet Hosp* 1990; 10 (4): 137-44.
16. De Palacios Mateos JM. ¿Están bien alimentados nuestros niños? 2ª ed. Madrid: Escelicer; 1969.
17. Muro A, Aceña A, Vivanco F. Patrones de crecimiento de niños normales españoles. *Rev Clin Esp* 1954; 53: 360-3.
18. García A, Fernández MD, De Palacios JM. Patrones de crecimiento de los niños españoles normales. *Rev Clin Esp* 1969; 113 (1): 45-8.
19. Iglesias T, García A. Actualización de los patrones de crecimiento de los niños españoles normales. *Rev Sanid Hig Publica* 1978; 52: 957-66.
20. García A, Fernández MD, De Palacios JM. Patrones de crecimiento de los niños españoles normales. *Rev Sanid Hig Publica* 1972; 46 (11-12): 1083-92.
21. Vivanco F, De Palacios JM, García A. Alimentación y nutrición. 2ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1984.
22. De Palacios JM, Vivanco F. Datos de talla y peso de 128.000 españoles. *Rev Clin Esp* 1965; XCIX (4): 230-1.
23. De Palacios JM, Vivanco F, Alonso B. Encuestas rurales de alimentación y nutrición. Moraira. *Rev Clin Esp* 1966; 102 (1): 6-18.
24. De Palacios JM, Vivanco F, Alonso B. Encuestas rurales de Alimentación y Nutrición. *Rev Sanid Hig Publica* 1972; 46 (11-12): 959-1081.
25. De Palacios JM y cols. Encuestas rurales de alimentación y nutrición. Puerto de Santa Cruz. *Rev Clin Esp* 1967; 106 (5): 363-75.
26. De Palacios JM y cols. Encuestas rurales de alimentación y nutrición. Pinarejos. *Rev Clin Esp* 1968; 110 (4): 299-310.
27. Vivanco F, De Palacios JM. Encuestas rurales de alimentación y nutrición. Belinchón. *Rev Clin Esp* 1963; XC (1): 22-36.
28. Pintado J. La leche, complemento alimenticio. Madrid: Ministerio de Educación Nacional. Dirección General de Enseñanza Primaria; 1963.





## Revisión

# Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide; una revisión

Leticia González Cernadas<sup>1</sup>, Beatriz Rodríguez-Romero<sup>1,2</sup> y Lidia Carballo-Costa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Fisioterapia Basada en la Evidencia del Departamento de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña. <sup>2</sup>Departamento de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña. España.

## Resumen

**Introducción:** Las características clínicas de la artritis reumatoide (AR) justifican su abordaje multidisciplinar, dentro del cual se incluye la intervención nutricional. Ciertos componentes nutricionales tienen implicaciones en el metabolismo celular e interfieren en el proceso inflamatorio patológico por lo que pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias, entre las que se incluye la AR.

**Objetivos:** Analizar la evidencia sobre los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados, de la dieta mediterránea, del aceite de oliva y de ciertos nutrientes antioxidantes en el estado inflamatorio crónico y en la sintomatología de la AR.

**Métodos:** Revisión no sistemática en Cochrane, Pubmed, Scopus, Sportdiscus y Amed, del 2003 a marzo de 2013, y posterior aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** La evidencia sobre los ácidos grasos poliinsaturados sugiere que éstos producen mejoría clínica y efectos inhibidores sobre la respuesta inflamatoria en la AR. Sobre la dieta mediterránea, la evidencia apunta a que ésta produce una disminución del dolor y de la actividad de la enfermedad. Para el aceite de oliva, aunque no hay estudios suficientes, se aprecian efectos tales como la reducción de marcadores inflamatorios y la inhibición del estrés oxidativo. Sobre la eficacia de los antioxidantes todavía existe evidencia limitada y contradictoria.

**Conclusiones:** Hay estudios que sugieren que algunos componentes dietéticos (ácidos grasos poliinsaturados, dieta mediterránea y antioxidantes) tienen efectos antiinflamatorios y disminuyen la actividad de la AR. Se requieren más estudios para afianzar los resultados en aquellos aspectos donde la evidencia todavía es inconclusa.

(Nutr Hosp. 2014;29:237-245)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7067

Palabras clave: Artritis reumatoide. Ácidos grasos insaturados. Dieta mediterránea. Aceite de oliva. Antioxidantes.

**Correspondencia:** Beatriz Rodríguez-Romero.  
Universidad de A Coruña.  
Edificio Universitario de Oza, s/n.  
15006 Oza. A Coruña.  
E-mail: beatriz.romero@udc.es

Recibido: 6-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 23-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.

## IMPORTANCE OF NUTRITIONAL TREATMENT IN THE INFLAMMATORY PROCESS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS; A REVIEW

### Abstract

**Introduction:** Clinical characteristics of rheumatoid arthritis (AR) justify its multidisciplinary approach, within which nutritional intervention is included. Certain nutritional components influence the cellular metabolism and interfere in the pathological inflammatory process, so that they may act as coadjuvant in the treatment of many inflammatory diseases, among which AR is included.

**Aim:** To analyze the evidence related to the therapeutic effects of the polyunsaturated fatty acids, mediterranean diet, olive oil and certain antioxidant nutrients, on chronic inflammation and AR symptomatology.

**Methods:** Non-Systematic revision in Cochrane, Pubmed, Scopus, Sportdiscus and Amed, from 2003 to March 2013, and subsequent applications of inclusion and exclusion criteria.

**Results:** Evidence on polyunsaturated fatty acids suggests that they produce clinical improvement and inhibitory effects over the AR inflammatory response. As regards the mediterranean diet, evidence points out that it decreases both pain and disease activity. In the case of the olive oil, although there are not enough studies, some effects are observed such as inflammatory markers reduction and oxidative stress inhibition. Finally, limited and contradictory evidence is found regarding the effectiveness of antioxidants.

**Conclusion:** There exist studies which suggest that some dietetic elements (polyunsaturated fatty acids, mediterranean diet and antioxidants) have anti-inflammatory effects and decrease AR disease activity. More studies are required to empower the results on those aspects where evidence is still non conclusive.

(Nutr Hosp. 2014;29:237-245)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7067

Key words: Rheumatoid arthritis. Unsaturated fatty acids. Mediterranean diet. Olive oil. Antioxidants.

## Introducción

La Sociedad Española de Reumatología estima que la prevalencia de la artritis reumatoide (AR) en España es del 0,5%, similar a la de otros países europeos, y es más frecuente en mujeres, con una proporción 2-3:1<sup>1</sup>. La prevalencia aumenta con la edad de tal forma que el 80% de todos los pacientes inician la enfermedad entre los 35 y 50 años de edad<sup>2</sup>.

Los pacientes con AR presentan un estado inflamatorio crónico, de etiología desconocida, que afecta generalmente de forma simétrica a las articulaciones diartrodiales. Dicha enfermedad tiene, en ocasiones, un componente extraarticular, afectando a diversos órganos y sistemas. El deterioro progresivo, articular o extraarticular, acaba provocando que estos pacientes presenten deformidad, dolor, incapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida<sup>1</sup>. Estas características justifican su abordaje multidisciplinar, que engloba el tratamiento médico, el tratamiento fisioterápico y otro grupo de métodos dentro del que se incluyen las medidas dietéticas<sup>2</sup>. Los diferentes tratamientos utilizados para su abordaje están dirigidos fundamentalmente a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con el objetivo de mitigar los síntomas y signos de la enfermedad<sup>2</sup>.

La intervención nutricional puede ser utilizada como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria tales como la artritis reumatoide<sup>3</sup>. En concreto, se ha demostrado que los lípidos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico<sup>3,4</sup>.

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta ingerida<sup>3,5,6</sup>. El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado pro-inflamatorio, compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado menos inflamatorio e incluso anti-inflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria bastante elevada o con una actividad inflamatoria menor<sup>7,8</sup>.

A su vez, otros aspectos de la nutrición como el seguimiento de la dieta mediterránea<sup>9</sup>, o el consumo de aceite de oliva<sup>10</sup>, se han estudiado y relacionado con la artritis reumatoide. El interés de éstos deriva fundamentalmente de su alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria<sup>10,11</sup>.

## Objetivos

Los objetivos de este estudio han sido analizar la evidencia disponible sobre los efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en el estado inflamatorio crónico y en la sintomatología que presentan los pacientes con AR y, analizar la evidencia sobre los beneficios de la dieta mediterránea, del aceite de oliva y de ciertos nutrientes antioxidantes en estos pacientes.

## Métodos

Para llevar a cabo esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Cochrane, Scopus, Sportdiscus y Amed, entre los meses de febrero y marzo de 2013. Las palabras clave utilizadas han variado en función de la base de datos consultada (fig. 1) pero han sido, fundamentalmente, *artritis reumatoide* (en español e inglés), *unsaturated fatty acids*, *omega-3 fatty acids*, *omega-6 fatty acids*, *mediterranean diet*, *olive oil*, *antioxidants* y *chronic inflammation*.

Como criterios de inclusión se establecieron que los artículos estuviesen escritos en castellano o en inglés; que recogieran, bien en el título o bien en el resumen, términos relacionados con la alimentación y la AR o la inflamación crónica; y que se hubiesen publicado entre enero del 2003 y marzo de 2013 (abarcando un periodo de 10 años). Además, los artículos debían responder a los siguientes tipos de publicación: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, guías de práctica clínica, revisiones y revisiones sistemáticas. En cuanto a los criterios de exclusión, se rechazaron los artículos publicados en revistas no indexadas por el ISI Journal Citation Report. Se excluyeron, asimismo, los artículos en los que se hacía referencia a patología reumática diferente a la AR, y aquellos artículos que una vez leídos no respondían a los objetivos de esta revisión.

Tras aplicar estos criterios, se obtuvieron un total de 589 artículos, de los que se seleccionaron 39. La figura 1 muestra el algoritmo de búsqueda, con el número de artículos identificados y las palabras clave utilizadas, según la base de datos consultada.

## Resultados y discusión

A partir del análisis de los artículos seleccionados, cuyo resumen según temática y tipo de estudio se presenta en la tabla I, se ha buscado responder a los objetivos planteados en este trabajo. En primer lugar se ha expuesto la evidencia existente sobre el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en los mediadores químicos de la inflamación. De esta manera se fundamentan los efectos terapéuticos que los AGPI tienen en la AR. A continuación se ha analizado un segundo grupo de artículos relacionados con la influencia de la

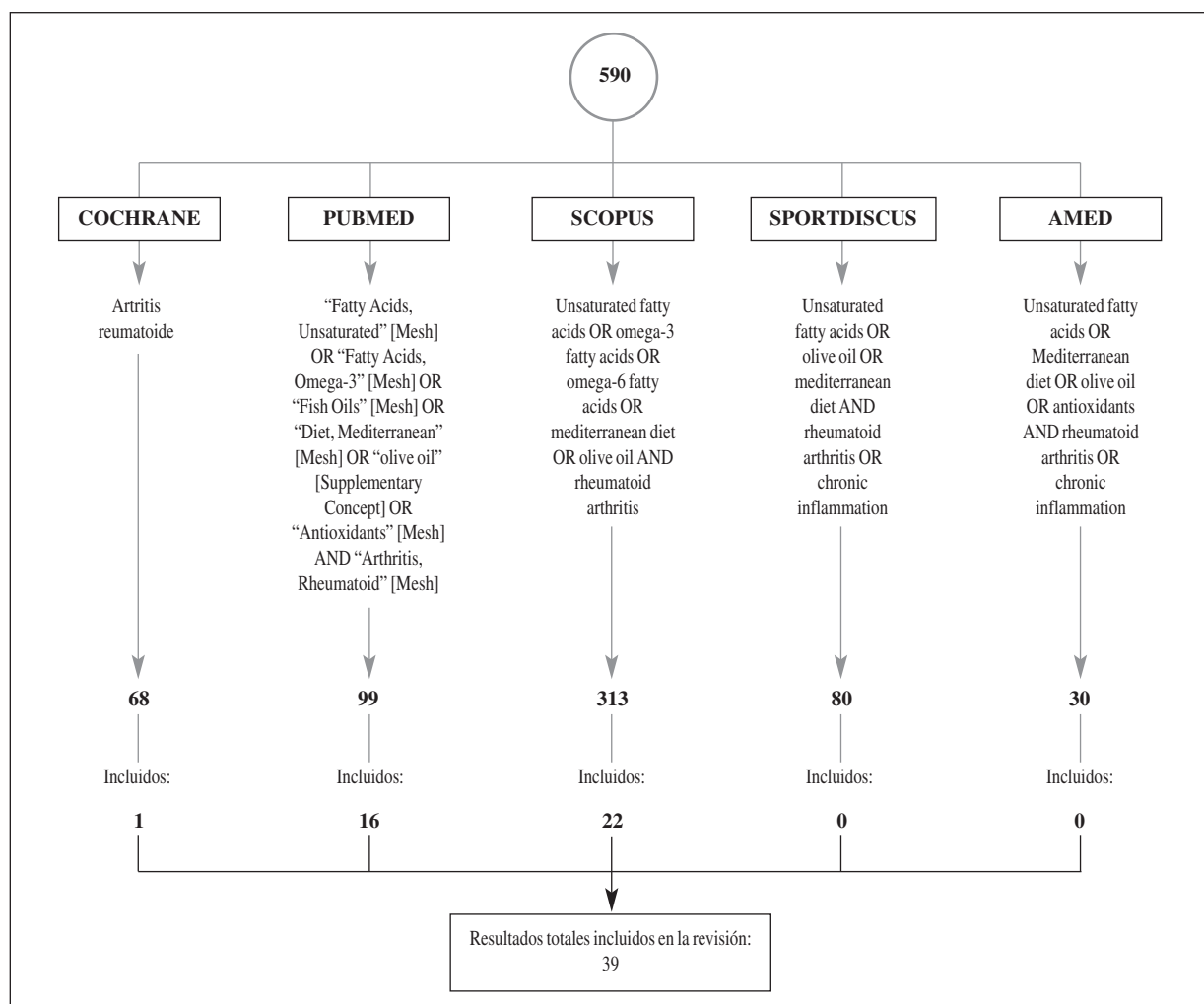


Fig. 1.—Algoritmo de la búsqueda bibliográfica.

dieta mediterránea sobre la AR, y en tercer lugar se ha intentado establecer si existe una relación terapéutica entre el consumo de antioxidantes y esta enfermedad.

#### *Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la producción de mediadores químicos de la inflamación*

Los ácidos grasos esenciales (n-3 y n-6) pueden actuar como precursores de mediadores químicos de la inflamación, conocidos como eicosanoides, tales como las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos, todos ellos con propiedades pro- o anti-inflamatorias. Dependiendo del ácido graso precursor, bien del AA (derivado de los ácidos grasos n-6) o bien del EPA (derivado de los ácidos grasos n-3) y de la célula donde se metabolizan se sintetizan eicosanoides de una u otra serie<sup>3,5</sup>.

Las células inflamatorias contienen una elevada proporción de AA, siendo éste el sustrato mayormente utilizado para la síntesis de ciertos eicosanoides consi-

derados proinflamatorios, como las prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y los leucotrienos  $B_4$  ( $LTB_4$ )<sup>12</sup>. Las  $PGE_2$  inducen la producción de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos causando dolor y vasodilatación mientras que los  $LTB_4$  son un potente agente quimiotático para leucocitos y activador de neutrófilos dando lugar al factor de necrosis tumoral ( $FNT-\alpha$ ), a la interleuquina 1 ( $IL-1$ ) o a la interleuquina 6 ( $IL-6$ ) por parte de los macrófagos<sup>7</sup>. Sin embargo, los eicosanoides derivados del EPA (n-3) son considerados menos inflamatorios e incluso antiinflamatorios, si se comparan con los derivados del AA. Estos eicosanoides dan lugar a leucotrienos de la serie 5 ( $LTB_5$ ) (considerados de 10 a 100 veces menos potentes como agente quimiotático de neutrófilos que el  $LTB_4$ ), y a prostaglandinas de la serie 3 ( $PGE_3$ )<sup>7</sup>. Dado que el AA y el EPA son homólogos y utilizan las mismas vías metabólicas (ciclooxigenasa (COX) y 5-lipoxigenasa (5-LPOX)), el EPA actúa como inhibidor competitivo del AA<sup>8</sup>, y por lo tanto, al aumentar su proporción en las células inflamatorias se reducen consecuentemente los eicosanoides derivados del AA ( $PGE_2$  y  $LTB_4$ )<sup>7</sup>. En esta línea, Hurst y cols.<sup>13</sup>

**Tabla I**  
*Estudios obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda según temática y tipo de estudio*

| Temática de los estudios                                               | Tipo de estudio                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | Ensayos clínicos aleatorizados                                                                                                                                                                                                                                                     | Revisiones sistemáticas                                                                                               | Revisiones no sistemáticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados en la artritis reumatoide | Galarraga y cols., 2008 <sup>5</sup><br>Caughey y cols., 2010 <sup>14</sup><br>Moghaddami y cols., 2007 <sup>16</sup><br>Remans y cols., 2004 <sup>17</sup><br>Dawczynski y cols., 2009 <sup>20</sup><br>Hayashi y cols., 2012 <sup>29</sup><br>Berbet y cols., 2005 <sup>30</sup> | Miles y Calder, 2012 <sup>6</sup><br>Godberg y Katz, 2007 <sup>21</sup>                                               | Wall y cols., 2010 <sup>7</sup><br>James y cols., 2010 <sup>8</sup><br>Calder y cols., 2008 <sup>12</sup><br>Hurst y cols., 2010 <sup>13</sup><br>Yacoubian y Serhan, 2007 <sup>15</sup><br>Oh, 2005 <sup>18</sup><br>Covington, 2004 <sup>19</sup><br>Lee y Surh, 2012 <sup>22</sup><br>Ruggiero y cols., 2009 <sup>23</sup><br>Galli y Calder, 2008 <sup>24</sup><br>Cleland y cols., 2006 <sup>25</sup><br>Cleland y cols., 2003 <sup>26</sup><br>James y cols., 2003 <sup>27</sup><br>Sidhu, 2003 <sup>28</sup><br>Stamp y cols., 2005 <sup>31</sup><br>Lucas y cols., 2011 <sup>40</sup> |
| Efectos de la dieta mediterránea en la artritis reumatoide             | MacKellar y cols., 2007 <sup>9</sup><br>Sköldstam y cols., 2003 <sup>33</sup><br>Abendroth y cols., 2010 <sup>34</sup><br>Michalsen y cols., 2005 <sup>35</sup><br>Hagfors y cols., 2005 <sup>36</sup>                                                                             | Smedslund y cols., 2010 <sup>37</sup><br>Hagen y cols., 2009 <sup>38</sup><br>Serra-Majem y cols., 2006 <sup>39</sup> | Waterman y cols., 2007 <sup>41</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Efectos de los antioxidantes en la artritis reumatoide                 | Jaswal y cols., 2003 <sup>11</sup><br>Hagfors y cols., 2003 <sup>32</sup><br>Bae y cols., 2009 <sup>44</sup>                                                                                                                                                                       | Canter y cols., 2007 <sup>43</sup>                                                                                    | Calder y cols., 2009 <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

concluyen que la enzima COX-2 es clave en la respuesta inflamatoria y que el EPA es capaz de reducir la expresión genética de dicha enzima, disminuyendo así su actividad (evaluada mediante los niveles de PGE<sub>2</sub> producidos). Se ha demostrado a su vez que la supresión de la actividad de la COX mediante paracetamol mejora con la ingesta de aceite de pescado, de forma que aquellos pacientes con mayor contenido plasmático de EPA presentan un mayor grado de inhibición de las citoquinas PGE<sub>2</sub> y de los tromboxanos B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) a nivel plasmático en comparación con aquellos pacientes con bajo contenido de EPA<sup>14</sup>.

Se ha descrito asimismo la importancia de la síntesis de supresores lipídicos de la inflamación a partir de los ácidos grasos n-3 (resolvinas)<sup>8,12</sup>. Esta línea de investigación sugiere que los ácidos grasos n-3, tanto el EPA como el ácido docosahexaenoico (DHA), ejercen acciones beneficiosas en humanos mediante la biosíntesis de potentes mediadores resolutivos de la inflamación<sup>15</sup>. Tanto el EPA como el DHA causan además una inhibición significativa de los receptores para el factor de necrosis tumoral e inhiben la habilidad del AA para regular dichos receptores, sugiriendo que éste es el principal efecto de los ácidos grasos n-3 sobre la respuesta inflamatoria<sup>16</sup>.

En línea con los efectos citados previamente cabe destacar el estudio clínico de Remans y cols.<sup>17</sup>, en el que constatan un aumento significativo de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) plasmáticos tras una suplementación con AGPI durante 4 semanas, así como una

disminución significativa del AA.

Diversos estudios, de los que destacan dos revisiones y un ensayo clínico, concluyen que para que se produzca una disminución de los mediadores inflamatorios, tiene que ocurrir que el aumento de ácidos grasos n-3 se acompañe de una reducción en la ingesta de ácidos grasos n-6. Y, que una reducción en la ingesta de AA es el requisito previo para obtener un efecto antiinflamatorio a través del consumo de ácidos grasos n-3<sup>18-20</sup>.

#### *Efectos terapéuticos de los ácidos grasos poliinsaturados en la artritis reumatoide*

Numerosos estudios ponen de manifiesto los beneficios clínicos de los ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) en los pacientes con artritis reumatoide aunque la evidencia, tal como constata esta revisión, no permite establecer conclusiones definitivas (tabla II).

En los estudios en los que utilizan la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (mayoritariamente ácidos grasos n-3) los autores concluyen que, entre los efectos terapéuticos encontrados, destacan fundamentalmente la reducción en el consumo diario de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la disminución del dolor<sup>5</sup>. No obstante, también se describe la ausencia de beneficios clínicos significativos tras aplicar dicha suplementación en varios ensayos clínicos<sup>17,20</sup>.

**Tabla II**  
*Características principales de los ensayos clínicos sobre ácidos grasos poliinsaturados*

| <i>Estudio</i>                         | <i>ISI JCR</i>           | <i>N</i> | <i>Intervención</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Resultados</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Galarraga y cols., 2008 <sup>5</sup>   | FI: 4,212<br>Cuartil: Q1 | 97       | Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en: grupo de intervención (recibieron cápsulas de aceite de hígado de bacalao que contenían 2,2 g de EFAs) y grupo placebo (cápsulas idénticas llenas de aire).                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejoría estadísticamente significativa en la EVA en el grupo de intervención a los 9 meses.</li> <li>– 19 individuos del grupo de intervención y 5 del grupo placebo disminuyeron un 30% el requerimiento diario de AINES a los 9 meses, sin empeoramiento de la enfermedad.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Caughey y cols., 2010 <sup>14</sup>    | FI: 2,093<br>Cuartil: Q2 | 19       | Pacientes con AR se dividieron en dos grupos (nivel bajo o alto de EPA en plasma) tras administrar una preparación con alto contenido en aceite de pescado (2,7 g de EPA y 1,8 g de DHA) y una preparación con bajo contenido en este mismo. Además, ambos grupos son tratados con paracetamol en similares cantidades.                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Grupo de alto nivel de EPA: el paracetamol disminuye la síntesis de PGE<sub>2</sub> en un 62% mediante la inhibición de la COX-2.</li> <li>– Grupo de bajo nivel de EPA: el paracetamol disminuye la síntesis de PGE<sub>2</sub> en un 31% mediante la inhibición de la COX-2.</li> <li>– La síntesis de TXB<sub>2</sub> se redujo en un 52% en el grupo de alto nivel y en un 22% en el grupo de bajo nivel de EPA.</li> <li>– La inhibición de PGE<sub>2</sub> y de TXB<sub>2</sub> fue estadísticamente significativa entre ambos grupos.</li> </ul>   |
| Moghaddami y cols., 2007 <sup>16</sup> | FI: 7,477<br>Cuartil: Q1 | –        | Se aislaron neutrófilos y primero se estimularon con EPA o DHA y posteriormente con AA. A los 30 minutos se midió la expresión del receptor del FNT I y II.                                                                                                                                                                                                          | El EPA y el DHA inhiben significativamente los receptores para el FNT y la habilidad del AA para regular dichos receptores.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Remans y cols., 2004 <sup>17</sup>     | FI: 2,756<br>Cuartil: Q2 | 66       | Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en: grupo de intervención (suplementados con ácidos grasos n-3 (EPA y DHA), ácidos grasos n-6 (ácido $\alpha$ -linolénico) y micronutrientes) y grupo placebo (bebida con idéntico sabor, color y olor).                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– En el grupo de intervención hubo un aumento significativo de los ácidos grasos n-3 (EPA, DHA y DPA). No hubo cambios en los niveles de ácidos grasos n-6; y las concentraciones plasmáticas de AA disminuyeron significativamente.</li> <li>– Los cambios en las concentraciones de EPA se correlacionaron inversamente con el AA y positivamente con el DPA y el DHA.</li> <li>– En el grupo de intervención aumentaron las vitaminas C y E y disminuyeron en el placebo.</li> <li>– El DAS28 mejoró significativamente en ambos grupos.</li> </ul>      |
| Dawczynski y cols., 2009 <sup>20</sup> | FI: 3,302<br>Cuartil: Q1 | 45       | Pacientes con AR divididos en 2 grupos (doble ciego cruzado). Período de intervención: 40 g/d de grasa en forma de productos lácteos; una dosis diaria de ácidos grasos n-3 (1,1 g de ácido $\alpha$ -linolénico, 0,7 g de EPA, 0,1 g de DPA y 0,4 g de DHA) y 50 mg/d de AA. Período placebo: productos lácteos con contenido en grasa comparables y 70 mg/d de AA. | <ul style="list-style-type: none"> <li>– En el grupo de intervención se observó un incremento significativo del ácido <math>\alpha</math>-linolénico, EPA, DPA y DHA en plasma, así como una disminución significativa de la ratio AA:EPA.</li> <li>– No hubo cambios significativos en la PCR ni en la ESR en ninguno de los grupos.</li> <li>– No hubo mejoría significativa en el número de articulaciones dolorosas ni inflamadas, ni en la rigidez matutina ni en el DAS28.</li> </ul>                                                                                                        |
| Hayashi y cols., 2012 <sup>29</sup>    | FI: 2,859<br>Cuartil: Q2 | 37       | Pacientes con AR se dividieron en 2 grupos según la actividad de la enfermedad medida con el DAS28 (alta o baja según > o < de 3,2 respectivamente).                                                                                                                                                                                                                 | El FFQ muestra una correlación negativa, significativa, entre la ratio ácidos grasos monoinsaturados: ácidos grasos totales y el DAS28, PCR y ESR. Junto con una correlación positiva entre la ratio n-6:n-3 y el nivel de FNT- $\alpha$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Berbet y cols., 2005 <sup>30</sup>     | FI: 2,859<br>Cuartil: Q2 | 55       | Pacientes con AR se dividieron de forma aleatoria en 3 grupos. G1: placebo (aceite de soja); G2: 3 g/d de aceite de pescado (ácidos grasos n-3); G3: 3 g/d de aceite de pescado y 6,8 g/d de ácido oleico.                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejoría estadísticamente significativa en G2 y G3 comparados con G1 en: rigidez matutina, intensidad del dolor articular, fuerza de agarre, aparición de fatiga e índice Ritchie's, con mejora más rápida en el G3 en las 3 primeras mediciones.</li> <li>– Mejoría significativa en la evaluación global del paciente en G3 respecto al G1 y G2.</li> <li>– Mejoría significativa en la evaluación global de los pacientes del G2 con respecto a los del G1.</li> <li>– Descenso significativo del factor reumatoideo en G3 comparado con G1.</li> </ul> |

FI: Factor de impacto; AR: Artritis reumatoide; EFAs: Ácidos grasos esenciales; EVA: Escala Visual Analógica; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosahexaenoico; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandinas E<sub>2</sub>; COX-2: Ciclooxigenasa 2; TXB<sub>2</sub>: Tromboxanos B<sub>2</sub>; AA: Ácido araquidónico; FNT: Factor de necrosis tumoral; DPA: Ácido docosapentaenoico; DAS28: Disease Activity Score 28; PCR: Proteína C reactiva; ESR: Tasa de sedimentación eritrocitaria; FFQ: Cuestionario de frecuencia de alimentos.



A pesar de esta discrepancia, los principales resultados encontrados a partir de las revisiones sistemáticas que analizan los efectos terapéuticos de la suplementación con ácidos grasos n-3 en pacientes con artritis reumatoide evidencian una reducción del dolor, del número de articulaciones dolorosas y/o inflamadas, de la rigidez matutina y una disminución en la ingesta de AINEs<sup>6,21</sup>. De la misma manera, la mayoría de las revisiones no sistemáticas refuerzan tales hallazgos y concluyen que los ácidos grasos n-3 aportan beneficios clínicos en estos pacientes<sup>4,8,12,13,15,18,19,22-28</sup>.

En relación al consumo de aceite de pescado y su repercusión en la artritis reumatoide, un estudio afirma que aquellos pacientes que consumen una proporción de aceite de pescado (fuente de n-3) significativamente menor y una mayor cantidad de grasas vegetales (ricas en n-6) presentan mayores índices de actividad de la enfermedad<sup>29</sup>. A su vez, otro estudio en el que se evalúa la eficacia del aceite de oliva y el aceite de pescado administrados de forma conjunta comparándolo con la suplementación única de aceite de pescado, obtienen una mejoría clínica significativa y precoz y una disminución del factor reumatoide en el primer grupo<sup>30</sup>.

En cuanto a la dosis de AGPI necesaria para la obtención de efectos antiinflamatorios y beneficios clínicos, ésta no está ampliamente establecida. En este sentido, hay estudios que afirman que se necesitan al menos 2 g/d<sup>22</sup>, otros autores que un mínimo de 3 g/d<sup>19</sup>, o que se requiere la liberación de 2,7 g o más de ácidos grasos n-3<sup>25</sup>. De forma general, la revisión de Oh<sup>18</sup> establece que la dosis óptima se encuentra entre 2,6 y 6 g/d y la de Hurst y cols.<sup>13</sup> que la dosis está en el rango de 1 a 7 g/d. A su vez, Stamp y cols.<sup>31</sup> recomiendan, para obtener un efecto antiinflamatorio, una dosis de aceite de pescado que contenga entre 2,7 y 4 g/d de EPA y DHA, junto con consejos para evitar alimentos ricos en ácidos grasos n-6 y aumentar los n-3 en la dieta básica.

#### *Efectos terapéuticos de la dieta mediterránea en pacientes con artritis reumatoide*

La dieta mediterránea se caracteriza por un alto contenido de frutas, vegetales, legumbres y grasas insaturadas (especialmente aceite de oliva), un contenido moderado de pescado y un bajo contenido de productos lácteos y carne roja<sup>9</sup>. Los componentes principales de dicha dieta (vitamina C y E, carotenoides y polifenoles) poseen una alta capacidad antioxidante<sup>32</sup>.

En pacientes con AR se encuentra que el sistema de defensa antioxidante está comprometido y esto se evidencia por un incremento en las concentraciones de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo) y por un descenso en las concentraciones de antioxidantes (glutatión, tioles, vitamina C)<sup>11</sup>.

La efectividad de la dieta mediterránea en pacientes con AR se ha evaluado en varios ensayos y revisiones aunque la evidencia todavía es inconclusa (tabla III). No obstante, varios estudios consideran que aporta benefi-

cios clínicos en esta patología. En concreto, la evidencia obtenida a partir de los ensayos clínicos revisados permite afirmar que los principales beneficios clínicos de la dieta mediterránea en la AR están relacionados con el dolor<sup>9,33,34</sup>, la rigidez matutina<sup>9,33</sup>, el número de articulaciones inflamadas<sup>33</sup>, una mejora de la percepción de salud de los pacientes (medida a través de cuestionarios como el SF-36 y el HAQ)<sup>33</sup>, y una disminución de la actividad de la enfermedad (valorada mediante escalas tipo EVA<sup>9,33</sup>, o el cuestionario DAS28<sup>33-36</sup>).

En línea con estos hallazgos se encuentran las conclusiones de las revisiones sistemáticas identificadas tras la estrategia de búsqueda utilizada. En estas revisiones se afirma que la dieta mediterránea reduce el dolor<sup>37-39</sup>, y produce una mejora en la función física<sup>39</sup>.

En cuanto a la disminución de marcadores inflamatorios, tales como los niveles de proteína C reactiva (PCR), de IL-6 o de la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR), en pacientes con AR que siguen una dieta mediterránea, la evidencia no es unánime ya que algunos autores hablan de una disminución de los niveles de PCR<sup>33</sup>, mientras que otros no encuentran diferencias en tales niveles, ni en los de IL-6<sup>9</sup>.

También se ha encontrado evidencia contradictoria en relación a la concentración de ácidos grasos plasmáticos. Mientras que unos autores encuentran que no se modifican con la dieta mediterránea<sup>34</sup>, otros constataron un aumento en el porcentaje de ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) y una disminución simultánea de los ácidos grasos n-6 (ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico)<sup>36</sup>.

Por otra parte, la adherencia a este tipo de dieta demuestra ser significativa en la mayoría de los grupos experimentales en los que se aplica<sup>9,36</sup>.

#### *Efectos terapéuticos del ácido oleico en la artritis reumatoide*

En relación al aceite de oliva, se ha descrito que presenta propiedades antiinflamatorias y antioxidantes<sup>33,40</sup>. Los principales componentes activos del aceite de oliva son el ácido oleico (perteneciente al grupo de ácidos grasos monoinsaturados), el escualeno y los componentes fenólicos<sup>41</sup>.

Aunque la relación entre el aceite de oliva y la AR no está ampliamente demostrada, los ensayos clínicos revisados permiten vislumbrar ciertos efectos terapéuticos en pacientes con esta patología. Entre ellos, destacan una reducción de los niveles de marcadores inflamatorios en sangre<sup>24</sup>, y la inhibición del estrés oxidativo<sup>41</sup>. Son varios los autores que sugieren que los efectos beneficiosos atribuidos al aceite de oliva e incluso a la dieta mediterránea pueden ser derivados de las propiedades antioxidantes de los componentes fenólicos que presenta el aceite<sup>10,41</sup>.

De hecho, existe una línea de investigación relacionada con los componentes fenólicos del aceite de oliva virgen (AOV) en la que se analizan éstos como posibles agentes contra enfermedades inflamatorias<sup>40</sup>. La



**Tabla III**  
*Características principales de los ensayos clínicos consultados sobre la dieta mediterránea*

| <i>Estudio</i>                        | <i>ISI/JCR</i>           | <i>N</i> | <i>Intervención</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>Resultados</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|--------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MacKellar y cols., 2007 <sup>9</sup>  | FI: 8,727<br>Cuartil: Q1 | 130      | Grupo de intervención: 75 mujeres asistieron durante 6 semanas a cursos de cocina sobre dieta mediterránea (DM). Recibieron información escrita. Grupo control: 55 mujeres recibieron información sobre alimentación saludable.                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– A los 6 meses, mejora significativa en la evaluación global del paciente, en la intensidad del dolor y en el HAQ.</li> <li>– Sin cambios en las medidas de laboratorio (ESR, PCR e IL-6).</li> <li>– El FFQ muestra un incremento significativo en el consumo semanal de fruta, verdura y legumbres.</li> </ul> |
| Sköldstam y cols., 2003 <sup>33</sup> | FI: 8,727<br>Cuartil: Q1 | 51       | Grupo de intervención: recibe alimentación según dieta mediterránea, clases de cocina sobre esta dieta y recetas. Grupo control: alimentación ordinaria.                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– En el grupo de intervención desciende el dolor y la rigidez matutina a las 3 semanas.</li> <li>– A las 12 semanas se reduce, de forma significativa, el DAS28, el HAQ, el recuento de articulaciones inflamadas, la PCR, el dolor medido con la EVA, y mejora el SF-36 en 2 dimensiones.</li> </ul>             |
| Abendroth y cols., 2010 <sup>34</sup> | FI: 1,652<br>Cuartil: Q2 | 50       | Grupo 1: sometidos a ayuno 7 días, con una ingesta máxima de 300 kcal/d. Consumo libre de té, 200 ml de zumo de frutas al día, sopa de verduras y 2-3 l de líquido al día. Grupo 2: DM normocalórica (2.000 kcal/d) compuesta de 7 porciones de fruta y verduras diarias, abundante pan, pasta y arroz integrales, 2 raciones de pescado a la semana y consumo exclusivo de aceite de oliva y canola. | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ambos grupos mejoran significativamente el DAS28 y el dolor de manera gradual, pero más significativamente el G1.</li> <li>– En el G1 mejora más la puntuación del SF-36, pero no de manera estadísticamente significativa.</li> </ul>                                                                          |
| Michalsen y cols., 2005 <sup>35</sup> | FI: 2,241<br>Cuartil: Q2 | 51       | Los pacientes pudieron elegir el grupo de tratamiento:<br>Grupo DM: 2 semanas (2.000 kcal/d) compuesta de 7 porciones de fruta y verduras diarias, abundante pan, pasta y arroz integrales, 2 raciones de pescado a la semana y consumo exclusivo de aceite de oliva y canola.<br>Grupo de ayuno modificado 8 días: (Abendroth A y cols., 2010 <sup>34</sup> ).                                       | La actividad de la enfermedad (DAS28) disminuye en ambos grupos, pero más significativamente en el grupo de ayuno.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hagfors y cols., 2005 <sup>36</sup>   | FI: 3,156<br>Cuartil: Q2 | 56       | Grupo control: dieta habitual. Grupo experimental: DM, consumo de grandes cantidades de verduras, frutas, cereales y pescado (sobre todo con alto contenido en ácidos grasos n-3), nueces y semillas con alto contenido en ácido $\alpha$ -linolénico, carne de ave de corral, pescado y platos vegetarianos. Uso exclusivo de aceite de oliva y canola. Se aconsejó el uso de té verde y negro.      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– En el grupo de DM se constata un aumento del porcentaje total de n-3 y una disminución en el porcentaje total de n-6. Disminuye la ratio n-6:n-3. No hay cambios en el grupo control.</li> <li>– El DAS28 mejora en 15 de los 26 individuos del grupo DM.</li> </ul>                                            |

FI: Factor de impacto; DM: Dieta mediterránea; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ESR: Tasa de sedimentación eritrocitaria; PCR: Proteína C reactiva; IL-6: Interleuquina 6; FFQ: Cuestionario de frecuencia de alimentos; DAS28: Disease Activity Score 28; EVA: Escala Visual Analógica; SF-36, Short Form-36 Health Survey.

fracción fenólica del AOV es compleja y heterogénea por lo que se plantea como probable que sean sus múltiples componentes o la interacción entre ellos los responsables de su acción antiinflamatoria. Aun así, la similitud entre el ibuprofeno y el AOV ha llevado al descubrimiento de un componente concreto con acción antiinflamatoria: el oleocantal<sup>40</sup>. Aunque el oleocantal constituye solamente el 10% de la fracción fenólica del AOV, su concentración es tal que permite asignarle efectos fisiológicos. Entre tales efectos destacan la capacidad del oleocantal para reducir la producción de nitrato a nivel celular en los condrocitos y su capacidad

para modular la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las enzimas COX<sup>42</sup>. No obstante, tal como señala Lucas y cols.<sup>40</sup>, las propiedades biológicas de un solo componente fenólico deben ser consideradas en el contexto de su absorción y de su interacción con otros componentes alimentarios.

En pacientes con AR y osteoartritis (OA) es probable que el oleocantal ejerza una acción antiinflamatoria como consecuencia de dicha inhibición de enzimas COX<sup>40</sup>. A su vez, su ingesta a largo plazo parece atenuar la inflamación crónica y por tanto, reducir la incidencia de la AR<sup>40</sup>.

A los efectos antiinflamatorios de los componentes fenólicos habría que sumar aquellos que se obtienen a partir de los ácidos grasos monoinsaturados (presentes en el aceite de oliva como ácido oleico). Se ha demostrado que éstos reemplazan a los n-6 en las células y de esta manera se reduce la competición entre los ácidos grasos n-6 y los n-3 a favor de estos últimos<sup>41</sup>. Cabe mencionar el estudio de Berbert y cols.<sup>30</sup> en el que una suplementación conjunta de aceite de oliva y ácidos grasos n-3 produce un descenso significativo del factor reumatoideo.

#### *Efectos terapéuticos de los nutrientes antioxidantes en la artritis reumatoide*

En relación a los beneficios clínicos de los antioxidantes en la AR la evidencia todavía es limitada. En una revisión sistemática se concluye que no hay evidencia acerca de que la suplementación con selenio, vitamina A, C y E sean efectivas en el tratamiento de ningún tipo de artritis<sup>43</sup>; y en otra revisión no sistemática se afirma que existe evidencia limitada sobre los beneficios clínicos de los antioxidantes en la AR<sup>4</sup>.

No obstante, al analizar los ensayos clínicos identificados tras nuestra estrategia de búsqueda encontramos resultados contradictorios. Por ejemplo, en el estudio de Hagfors y cols.<sup>32</sup> si bien no obtienen cambios en los niveles de antioxidantes ni en la concentración de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo), sí establecen una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina A y la actividad de la enfermedad (medida a través del DAS28, y los niveles de ESR y de PCR), así como entre los niveles de vitamina C y de ESR y la funcionalidad medida con la escala HAQ. Asimismo, en otro estudio sí se obtiene un mayor aumento de los antioxidantes medidos en sangre y una marcada disminución del malondialdehído en el grupo de pacientes suplementados con vitamina A, E y C respecto de aquéllos que no fueron suplementados<sup>11</sup>. Por el contrario, Bae y cols.<sup>44</sup> no obtienen mejorías clínicas significativas (ni en el HAQ, ni en la intensidad del dolor) en el grupo suplementado con antioxidantes, ni tampoco cambios en la PCR ni en la concentración de citoquinas pro-inflamatorias.

#### **Conclusiones**

La presente revisión se ha efectuado siguiendo tres líneas principales de búsqueda de la información que abarcan la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados, la eficacia de la dieta mediterránea y del aceite de oliva, y la eficacia de los nutrientes antioxidantes en el estado inflamatorio y sintomatología de los pacientes con AR. La evidencia disponible acerca de la eficacia de los ácidos grasos n-3 demuestra que éstos son capaces de reducir la producción de mediadores de la inflamación, así como de inhibir la respuesta inflamatoria. Si bien, todavía no está claro la dosis y el tiempo necesario para obte-

ner beneficios clínicos, además de la verdadera acción de los ácidos grasos n-6 obtenidos a partir de la dieta. Sobre la dieta mediterránea, aunque la evidencia se podría considerar inconclusa, existen ya varios estudios que demuestran que tal dieta aporta beneficios clínicos en los pacientes con AR. Para el aceite de oliva, aunque el número de estudios sobre su relación con la AR es limitado, los ensayos clínicos revisados permiten apreciar ciertos efectos terapéuticos en pacientes con esta patología. En lo que respecta a la efectividad de los antioxidantes, la evidencia es contradictoria.

Se requieren más estudios para afianzar los resultados en aquellos aspectos donde la evidencia todavía es inconclusa.

#### **Agradecimientos**

La Facultad de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña ha sufragado el coste de la publicación de este artículo.

#### **Referencias**

1. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
2. Fauci, AS., Langford, CA. Harrison Reumatología. 16ª ed. McGraw-Hill - Interamericana; 2007.
3. Mesa MD, Aguilera CM, Gil A. Importance of lipids in the nutritional treatment of inflammatory diseases. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 2): 28-41, 30-43.
4. Calder PC, Albers R, Antoine J-, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA y cols. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* 2009; 101 (Suppl. S1): S1-S45.
5. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C y cols. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (5): 665-9.
6. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2012; 107 (Suppl. 2): S171-84.
7. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010; 68 (5): 280-9.
8. James M, Proudman S, Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 316-23.
9. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G y cols. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (9): 1239-43.
10. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: Structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutrition Research Reviews* 2005; 18 (1): 98-112.
11. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta* 2003; 338 (1-2): 123-9.
12. Calder PC. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (4): 409-18.
13. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, Hughes CE, Harwood JL. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 2010; 82 (4-6): 315-8.

14. Caughey GE, James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complement Ther Med* 2010; 18 (3-4): 171-4.
15. Yacoubian S, Serhan CN. New endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators: Implications for rheumatic diseases. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3 (10): 570-9.
16. Moghaddami N, Irvine J, Gao X, Grover PK, Costabile M, Hii CS y cols. Novel action of n-3 polyunsaturated fatty acids: Inhibition of arachidonic acid-induced increase in tumor necrosis factor receptor expression on neutrophils and a role for proteases. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (3): 799-808.
17. Remans PH, Sont JK, Wagenaar LW, Wouters-Wesseling W, Zuijderduin WM, Jongma A y cols. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (6): 839-45.
18. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18 (1): 28-36.
19. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70 (1): 133-40.
20. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Muller A, Eidner T, Vogelsang H y cols. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2009; 101 (10): 1517-26.
21. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007; 129 (1-2): 210-23.
22. Lee H, Surh Y. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol* 2012; 84 (10): 1340-50.
23. Ruggiero C, Lattanzio F, Lauretani F, Gasperini B, Andres-Lacueva C, Cherubini A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and immune-mediated diseases: inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (36): 4135-48.
24. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009; 55 (1-3): 123-39.
25. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: What the prescriber needs to know. *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8 (1): 202.
26. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003; 63 (9): 845-53.
27. James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68 (6): 399-405.
28. Sidhu KS. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2003; 38 (3): 336-44.
29. Hayashi H, Sato K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M y cols. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2012; 28 (11-12): 1109-14.
30. Berbert AA, Kondo CRM, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21 (2): 131-6.
31. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35 (2): 77-94.
32. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition Journal* 2003; 2: 1-11.
33. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (3): 208-14.
34. Abendroth A, Michalsen A, Ludtke R, Ruffer A, Musial F, Dobos GJ y cols. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forsch Komplementmed* 2010; 17 (6): 307-13.
35. Michalsen A, Riegert M, Ludtke R, Backer M, Langhorst J, Schwickert M y cols. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 22.
36. Hagfors L, Nilsson I, Sköldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab* 2005; 2: 26.
37. Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (5): 727-35.
38. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006400. doi(1): CD006400.
39. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific Evidence of Interventions Using the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutr Rev* 2006; 64 (2): S27-S47.
40. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (8): 754-68.
41. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Alternative Medicine Review* 2007; 12 (4): 331-42.
42. Liang X, Wang Q, Shi J, Lokteva L, Breyer RM, Montine TJ y cols. The prostaglandin E2 EP2 receptor accelerates disease progression and inflammation in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (3): 304-14.
43. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: A systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2007; 46 (8): 1223-33.
44. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 (1): 56-62.



## Revisión

# Cuidado nutricional de pacientes con cirrosis hepática

Magaly Aceves-Martins

*Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España.*

## Resumen

El hígado es un órgano con funciones importantes que influyen directamente en el estado nutricional y fisiológico de las personas. En presencia de cualquier enfermedad o lesión en dicho órgano, la cirrosis hepática representa la fase final. Quienes padecen esta patología tienen disminuida la utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos, además de un aumento en el catabolismo de proteínas y grasas. Esta situación, sumada a una baja ingesta y mala absorción de nutrientes, provoca que en esta población los índices de malnutrición sean elevados. Muchos estudios demuestran la importancia de un tratamiento nutricional oportuno a estos pacientes, trayendo consigo beneficios generales en la calidad de vida. Es importante conocer los riesgos y posibles deficiencias nutricionales que estos pacientes pueden presentar a lo largo de la enfermedad para poder tomar medidas preventivas al respecto. El tratamiento y asesoría nutricional en los pacientes cirróticos es trascendental tanto en fase compensada (sin complicaciones), como fase descompensada (con complicaciones).

(*Nutr Hosp.* 2014;29:246-258)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7024

Palabras clave: Cirrosis hepática. Compensada. Descompensada. Nutrición.

## Abreviaturas

MELD (Modelo de enfermedad hepática en fase final por sus siglas en inglés).

ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition).

ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).

SGA (Asesoría global subjetiva por sus siglas en inglés).

DEX ó DEX (Absociometría de Rayos X Dual por sus siglas en inglés).

HGS (Dinamometría por sus siglas en inglés).

**Correspondencia:** Magaly Aceves-Martins.  
Estudiante de Doctorado en Biomedicina.  
Universidad Rovira i Virgili.  
Tarragona. España.  
E-mail: magaly.aceves@estudiants.urv.cat

Recibido: 26-IX-2013.

1.ª Revisión: 10-X-2013.

Aceptado: 18-X-2013.

## NUTRITIONAL CARE FOR PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

### Abstract

The liver is an important organ with specific functions that influence directly on the nutritional and physiological status of every person. At the presence of any illness or injury in this organ, liver cirrhosis is always its final phase. In this pathology, patients present carbohydrate utilization and storage diminishment, as well as protein and fat catabolism increase. This situation, plus a low ingest and a bad nutrient absorption, results in a high prevalence of malnutrition. Many studies prove the importance of an opportune nutritional treatment in these patients, bringing general benefits and improving their quality of life. It's important to considerate the possible nutritional risks and deficiencies that could appear in the course of the cirrhosis to take opportune actions. The nutritional assessment and treatment is transcendental both in compensated phase (without complications) and in decompensated phase (with complications) of the illness.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:246-258)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7024

Key words: Cirrhosis. Compensated. Decompensated. Nutrition.

BCM (Masa de Cuerpo Celular por sus siglas en inglés).

BIA (Bioimpedancia Eléctrica por sus siglas en inglés).

IMC (Índice de Masa Corporal).

RFH-SGA (Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment).

CMB (Circunferencia Media Braquial).

ACR (Aminoácidos de Cadena Ramificada).

FAO/OMS (Organización de Agricultura y Alimentación/Organización mundial de la Salud).

## Introducción

El hígado es uno de los órganos más importantes de cuerpo humano debido a las funciones bioquímicas, fisiológicas, y el rol tan importante que juega el estado nutricional y metabólico de cada persona. Entre estas se encuentra la síntesis de proteínas de la sangre, inclu-



yendo albumina, prealbumina, transferrina y protrombinas, así como la secreción y excreción de bilis requerida para la digestión y absorción de lípidos, la conjugación, degradación y excreción de productos metabólicos o productos altamente tóxicos (como amonio, bilirrubina, medicamentos, contaminantes ambientales, entre otros)<sup>1</sup>. Una de sus funciones más importantes es ser el modulador del flujo de sustratos entre células y tejidos, sobre todo en periodos de ayuno. Es por esto que cualquier fallo en este órgano lleva a problemas clínicos y nutricionales graves<sup>2</sup>.

## Cirrosis

La cirrosis representa la fase final de cualquier enfermedad crónica del hígado<sup>1</sup>. Está caracterizada por una fibrosis hepática, que resulta en la destrucción de la arquitectura normal de hígado. El tejido funcional hepático es destruido y remplazado por nódulos regenerativos, que no restauran las funciones hepáticas. También puede presentarse por una inflamación o una lesión hepatocelular y necrosis, que ocasiona una disfunción hepática<sup>3</sup>. Mientras esta destrucción de tejido continua, las complicaciones propias de la cirrosis (como la ascitis y encefalopatía) aparecen y los pacientes muestran signos de baja función mental, física y bioquímica<sup>4</sup>.

Las lesiones hepáticas pueden ser el resultado de infecciones, enfermedades autoinmunes, vasculares, hereditarias o factores químicos<sup>4</sup>. Las causas más comunes de la cirrosis hepática son: consumo de alcohol (60-70%), Obstrucción Biliar (5-10%), Hepatitis Crónica B ó C (10%), Hemocromatosis (5-10%), Hígado Graso no alcohólico (10%)<sup>5</sup>.

Su historia natural está definida por una fase inicial denominada "compensada" la cual es asintomática, y es seguida por una fase de "descompensación" que está caracterizada por una serie de manifestaciones clínicas (ya sea por hipertensión portal y/o disfunción hepática generalizada)<sup>1</sup>. Estas complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas como la ictericia, ascitis, hi-

pertensión portal gastrointestinal, sangrado de várices esofágicas y encefalopatía. La aparición de cualquiera de estas manifestaciones nos indica transición de la compensación a la descompensación<sup>6</sup>.

El curso de la cirrosis varía de paciente a paciente, debido a factores como la etiología, la función sintética hepática, la posibilidad de detener o enlentecer el daño hepático, o la forma en que el paciente sobrelleva el tratamiento. La clasificación de la cirrosis en compensada o descompensada se puede realizar por métodos simples y reproducibles, y nos puede dar indicio de la progresión de la enfermedad y la posible sobrevivencia de los pacientes<sup>1</sup>. Se calcula que la transición de la fase compensada a descompensada es de aproximadamente 5 al 7% por año y la sobrevivencia de pacientes con una cirrosis compensada (> 12 años) es significativamente más larga que la descompensada (> 2 años)<sup>6</sup>.

Actualmente los métodos de puntuación más utilizados en los medios hospitalarios de América y Europa son: MELD (Model for End-Stage Liver Disease), que se utiliza para evaluar las indicaciones óptimas para el trasplante y establecimiento de prioridades para la asignación de los tejidos hepáticos donados; y CHILD PUGH (CTP o simplemente "Child") que sirve para evaluar el nivel de descompensación del paciente así como la función sintética y eliminadora del hígado<sup>7</sup>. Antiguamente, este segundo método de puntuación, tomaba en cuenta el estado nutricional del paciente como factor determinante de la evolución del mismo. Este parámetro decidió cambiarse hace aproximadamente 25 años, y muchos autores consideran que a pesar de haberse excluido el estado nutricional de este método de evaluación, es un factor de pronóstico que puede influenciar en la clínica y evolución de los pacientes cirróticos de forma muy importante<sup>7,8</sup>. La malnutrición es uno de los factores de pronóstico más importantes en la cirrosis hepática, y aunque no esté considerada en los métodos de evaluación utilizados en los centros de salud, todos los especialistas de la salud deben estar alerta ante la presencia de esta manifestación, pues es igual de grave que las demás complicaciones<sup>9</sup>. Gusnar et. al, postularon que utilizar índices nutricionales mejora la

**Tabla I**  
*Representación esquemática de la evolución de la cirrosis*

| <i>Estatus clínico</i>        | <i>Definición</i>             | <i>Probabilidad acumulada de muerte por 1 año</i> | <i>Probabilidad acumulada de salir de este estado por 1 año</i> |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Cirrosis compensada</b>    |                               |                                                   |                                                                 |
| Fase 1                        | No varices, no ascitis        | 1%                                                | 11%                                                             |
| Fase 2                        | Varices, no ascitis           | 3,4%                                              | 10%                                                             |
| <b>Cirrosis Descompensada</b> |                               |                                                   |                                                                 |
| Fase 3                        | Varices ± ascitis             | 20%                                               | 7,6%                                                            |
| Fase 4                        | Sangrado de varices ± ascitis | 57%                                               | —                                                               |

Tomada del artículo *Assessment of Prognosis of Cirrhosis*<sup>6</sup>. Donde es representada numéricamente la evolución de las fases de la cirrosis dependiendo la presencia de las complicaciones.

precisión de CHILD PUGH y MELD sobre el pronóstico de vida de estos pacientes<sup>10</sup>.

## Malnutrición en el paciente cirrótico

La malnutrición es un signo muy común en los pacientes cirróticos. Varios estudios documentan que alrededor del 25% de los pacientes con cirrosis compensada y más del 80% descompensada llegan a presentar malnutrición<sup>11-14</sup>. Comúnmente se manifiesta en forma de malnutrición calórico-proteica, esto significa, que es una progresiva pérdida corporal de masa magra y tejido adiposo<sup>15,16</sup>.

Mendernhall y cols. reportaron al menos un signo de alteración en el estado nutricional en el 100% de la población cirrótica estudiada, aunque un patrón compatible con la desnutrición de tipo Kwashiorkor y Marásmica sólo se encontró en 55% de los pacientes<sup>17</sup>. Inclusive en pacientes clasificados como clase A Child-Pugh (el grado de mejor pronóstico en estos pacientes) la prevalencia de desnutrición fue de hasta un 25%<sup>18</sup>. Existen estudios que muestran que la morbilidad es mayor en pacientes cirróticos malnutridos<sup>10,11</sup>.

La malnutrición está asociada a una concurrencia de ascitis<sup>16</sup>, síndrome hepatorenal<sup>19</sup> y en el caso de pacientes que presenten varices esofágicas podría ser un predictor del primer episodio de sangrado<sup>20</sup>. En hepatitis alcohólica, la malnutrición está directamente relacionada al empeoramiento de la función hepática, lo que aumenta la mortalidad<sup>20,21</sup>.

También se asocia con un aumento de la morbilidad, una función inmune comprometida, una dismi-

nución en la función respiratoria, masa muscular aumentada, demora en recuperación, y demora en curación y cicatrización de heridas. Así mismo los pacientes cirróticos malnutridos tienen hospitalizaciones,

más prolongadas que los que no lo están<sup>11,19,21,22</sup>.

Tomando en cuenta que estos pacientes son candidatos a cirugías selectivas y/o de emergencia, la malnutrición es un factor negativo para estas pues, tiene un importante impacto en el riesgo quirúrgico de estos pacientes. Un pobre o mal estado nutricional, está asociado a riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes que son sometidos a trasplante hepático<sup>20,23,24</sup>.

Las causas de malnutrición en estos pacientes son multifactoriales, las más comunes son:

- **Hipermetabolismo:** En diversos artículos el porcentaje de pacientes que se consideran hipermetabólicos varía desde un 11% hasta un 34%<sup>25-27</sup>, y la energía basal expedita por estos pacientes está aumentada en  $\geq 20\%$ <sup>28-31</sup>. Peng y cols. no encontraron ninguna asociación de este hipermetabolismo con el sexo, etiología de la cirrosis, severidad de la enfermedad, depleción proteica o la presencia de ascitis o tumores<sup>32</sup>. Sí hay evidencia indirecta, que indica que aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y esto podría llevar a disturbios en la circulación hepática, lo que resultaría en una estatus hiperdinámico que explicaría el 25% del estado hipermetabólico en cirróticos<sup>26</sup>. La sepsis encontrada en algunos de los pacientes también se considera como factor que aumente el metabolismo<sup>33</sup>.
- **Alteraciones metabólicas:** Existen disturbios ocasionados por la propia disfunción hepática, como

**Tabla II**

*Factores que propician la malnutrición en pacientes con cirrosis hepática*

### Dietéticos

- Dieta inadecuada.
- Dietas restrictivas (sal y proteína).
- Restricción de líquidos.
- Disgeusia (por deficiencia de Zinc).
- Consumo de alcohol.

### Metabólicos

- Disminución en reservas de glucógeno y glucogenolisis.
- Gluconeogénesis y lipólisis comprometida.
- Catabolismo proteico alterado.
- Metabolismo energético alterado.
- Metabolismo alterado de elementos traza.
- Hipermetabolismo durante las complicaciones de la enfermedad (ascitis, encefalopatía, infecciones, sangrado de varices, etc).
- Uso bajo de glucosa.
- Aumento de oxidación lipídica.
- Resistencia a la insulina.
- Bajo cociente respiratorio.

### Físicos

- Anorexia.
- Náuseas.
- Vómito.
- Alteraciones en digestión en absorción.
- Alteración en secreción pancreática y biliar.
- Baja distensión gástrica.
- Aumento en pérdida de proteína por intestino.
- Disminución leve de motilidad intestinal.
- Sobrecrecimiento bacteriano.
- Distensión abdominal.
- Molestia abdominal general.
- Ascitis.
- Encefalopatía.
- Vaciado gástrico tardío.
- Aumento de la leptina.

### Terapéuticos

- Medicamentos.

### Otros

- Factores socioeconómicos.

Resumen de las posibles causas de malnutrición en pacientes con cirrosis hepática<sup>22,27,34,35,39-43</sup>.



el aumento de energía expedita<sup>30,31</sup>, resistencia a la insulina<sup>34</sup>, y un bajo cociente respiratorio (que propicia a una baja oxidación de glucosa y lípidos)<sup>35</sup>. Estos factores también pueden contribuir a un estado de malnutrición en etapas tardías de la cirrosis.

- *Disminución y cambios en la ingesta habitual*: Es común que se presente una saciedad temprana por un acomodo gástrico anormal, alteraciones en la percepción del sabor, una baja distensión gástrica (en los pacientes que presentan ascitis), y en el caso de los pacientes alcohólicos se presenta una anorexia inducida por el alcohol<sup>22,33</sup>.
- *Bajo apetito*: Las señales de estimulación del apetito del hipotálamo en los pacientes cirróticos se suprimen a través de la regulación negativa y la liberación de colecistoquinina o secreción de citoquinas (cómo el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  o TNF- $\alpha$ )<sup>36-38</sup>.
- *Síntesis y absorción inadecuada de micro y macro nutrientes*: En el paciente con cirrosis, existe una capacidad disminuida de llevar acabo el ciclo enterohepático, por lo tanto es difícil para este órgano llevar acabo la síntesis de proteínas; sumado a esta situación, hay una disminuida capacidad para almacenar y la posible hipertensión portal dará como resultado una deficiente absorción y transporte de nutrientes<sup>9</sup>.

Es muy importante una intervención de soporte nutricional oportuna en todos los pacientes cirróticos, inclusive en el periodo compensado, ya que la malnutrición y deficiencias derivadas podrían ser un factor determinante en la descompensación de estos pacientes y en el mal pronóstico de estas complicaciones.

## Evaluación Nutricional del paciente cirrótico

No es difícil diagnosticar malnutrición en un paciente caquético con una cirrosis avanzada, pero en estadios tempranos de la enfermedad es todo un reto.

No existe un estándar de oro para la evaluación y asesoría nutricional clínica para esta patología, pero existen diferentes herramientas para la evaluación del paciente cirrótico, que han sido valoradas por distintos grupos de investigación, ninguna se presenta libre de limitantes, pero son buenos aliados para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Tanto ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)<sup>22</sup> como ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)<sup>44</sup> en sus guías, recomienda el uso de la "Subjective Global Assessment" (SGA) para calcular el riesgo nutricional. Este es un método de asesoría nutricional validado, basado en alguno de los datos de la historia clínica del paciente (cambio de peso, cambios en ingesta de alimentos habitual, síntomas gastrointestinales que persistan por más de dos semanas, cambios en la capacidad funcional) así

como una evaluación física (pérdida de grasa, músculo, edema en tobillo y ascitis) y signos clínicos de malnutrición<sup>45</sup>.

En esta evaluación, es de gran ayuda considerar datos del paciente como: restricciones alimentarias, apetito, niveles de saciedad, cambios en el gusto, estatus socioeconómico, uso de suplementos, referencias étnicas o religión, intolerancias o alergias alimentarias<sup>22</sup>.

Para el cálculo de ingesta calórica se recomienda el uso de Recordatorio de 24 horas<sup>46</sup>, cuestionario de frecuencia de consumo<sup>47-49</sup>, conteo calórico, o un diario de alimentación<sup>47</sup>, son métodos de bajo costo, fáciles de llevar acabo, algunos son rápidos, y no requieren equipos especiales. Pero se debe tener en cuenta que estas encuestas podrían llegar a sub o sobre estimar la ingesta de estos pacientes, tanto en cantidades como en tamaño de porciones. Pero aun así, su uso es recomendado para poder conocer los hábitos alimentarios de los pacientes<sup>22</sup>.

El estándar de oro para evaluar la composición corporal es la Absociometría de Rayos X Dual (DEX ó DEXA Por sus siglas en inglés)<sup>22,50,51</sup>, pero también se pueden tomar medidas antropométricas, como las medidas de pliegues cutáneos y circunferencias (principalmente la circunferencia del punto medio del brazo relajado que es la que se ha asociado a desnutrición en estos pacientes)<sup>9</sup>, Dinamometría (HGS por sus siglas en inglés)<sup>52</sup>, Masa de Cuerpo Celular (BCM por sus siglas en inglés)<sup>53</sup>, Bioimpedancia Eléctrica (BIA por sus siglas en inglés)<sup>54</sup> y Pletismografía corporal<sup>55</sup>.

El método que se utilice dependerá mucho de la disponibilidad de los equipos que tengan los centros médicos donde se atienda al paciente, del estatus socioeconómico del paciente, o el grado de desnutrición o ascitis que presente.

Los pacientes que sufren de enfermedad hepática, a menudo presentan reducción de capacidad física, que puede ser causada por la disminución de la resistencia y fuerza muscular. En un estudio donde se utilizó un dinamómetro, para medir la fuerza muscular de los pacientes, se llegó a la conclusión que la dinamometría es la única técnica que predice una incidencia significativa de una complicación mayor a lo largo de un año en pacientes cirróticos malnutridos<sup>52</sup>.

Es importante saber el peso del paciente, pero es también importante considerar si este presenta ascitis o edema generalizado, puesto que alguna de estas situaciones podría enmascarar una malnutrición y alterar el registro del peso. Por lo tanto, si este paciente presenta edema o ascitis, por muy leve que sea, debemos considerar el peso seco o calcular el peso ideal para llevar acabo los cálculos dietéticos<sup>22</sup>.

El uso del Índice de Masa Corporal (IMC), que se calcula con el peso en kilogramos sobre la altura en metros al cuadrado, es controvertido en estos pacientes, pues en algunos casos podría sobreestimar el estado nutricional. Campillo y cols. realizaron un estudio validando este índice para pacientes cirróticos con los siguientes puntos de corte<sup>56</sup>:

- 22 kg/m<sup>2</sup> pacientes sin ascitis.
- 23 kg/m<sup>2</sup> para pacientes con ascitis leve.
- 25 kg/m<sup>2</sup> para pacientes con ascitis severa.

Para cualquiera de los métodos que se use hay que tener en cuenta que los pacientes con cirrosis tienen mayor cantidad de líquido extracelular y menor intracelular en comparación con individuos sanos<sup>51</sup>. Así mismo se debe considerar que los hombres suelen perder más masa proteica que las mujeres (en promedio 20% y 11% respectivamente), en cambio en mujeres hay mayor depleción en las reservas grasa<sup>32,53</sup>.

En estos pacientes es difícil considerar a las proteínas de la sangre como marcadores proteicos de desnutrición. La recomendación general es no utilizar la prealbumina y albumina como marcadores del estado nutricional, ya que estos parámetros muestran la severidad de la enfermedad, el grado de inflamación y el pronóstico de morbilidad así como el de mortalidad, más que el estado nutricional de los pacientes cirróticos. El nivel sérico bajo de estas proteínas debe ser indicador para iniciar una terapia agresiva médica y nutricional<sup>22,57-63</sup>.

Morgan y cols. desarrollaron el “Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment” (RFH-SGA), un esquema para determinar el estado nutricional global de los pacientes cirróticos<sup>64</sup>. Este fue valorado más tarde por Gusnar y cols. donde comprobaron que era útil, que proporciona información adicional a los datos que son

considerados en los métodos ya existentes (Child-Pugh, MELD, SGA), y resaltan a la nutrición como un factor pronóstico independiente en la cirrosis (sobre todo en la etapa descompensada). También este estudio mostró que la RFH-SGA tiene importancia para pronosticar la supervivencia después del trasplante, así como mortalidad en estos pacientes. A pesar de tener algunas limitaciones esta podría ser una buena herramienta en la evaluación nutricional y médica del paciente cirrótico<sup>10</sup>.

## Manejo Nutricional

La principal meta con estos pacientes a nivel dietético es estimar correctamente la energía que cada paciente necesita, y prevenir el catabolismo proteico y deficiencias<sup>22</sup>. Las revisiones nutricionales oportunas y periódicas serán beneficiosas para los pacientes.

Los pacientes con una cirrosis compensada y pacientes estables tienen requerimientos parecidos a los normales; pero los que están en estado crítico tendrán requerimientos elevados.

Existen investigaciones que revelan que aproximadamente 70% de los pacientes compensados suelen tener un consumo energético, proteico y/o graso aumentado en comparación a una población saludable<sup>65</sup>. Pero en pacientes descompensados, la ingesta de total de proteína y energía ingerida es menor que el requeri-

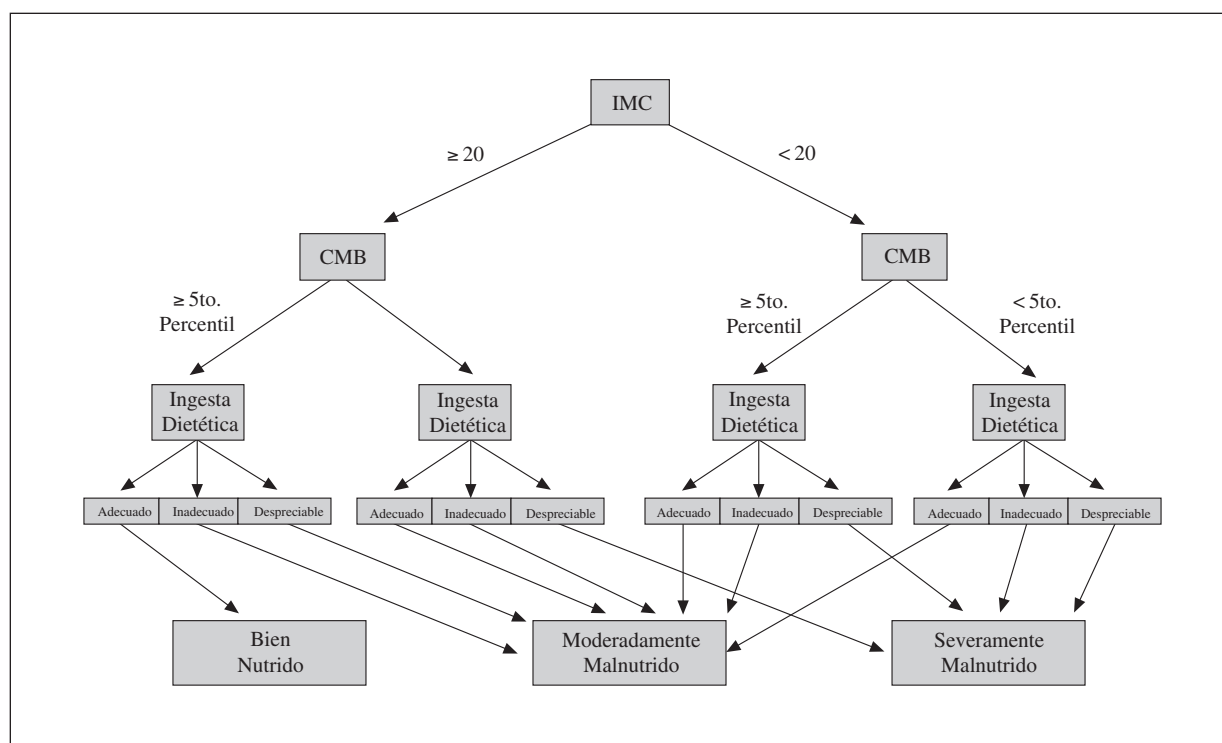


Fig. 1.—Esquema para determinar el estado nutricional en pacientes cirróticos. Se categorizan por Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia Media Braquial (CMB) y la cantidad de ingesta dietética en tres categorías: Adecuado, Inadecuado, Despreciable. Llegando así a un posible estado del paciente: Bien Nutrido, Moderadamente Malnutrido o Severamente Malnutrido. Cuadro desarrollado por Morgan y cols.

miento diario (30 kcal/kg/día de energía y 1 g/kg/día proteína)<sup>66</sup>.

Es por eso que la intervención nutricional debe ser antes, durante y después de la transición que pasan estos pacientes de la fase compensada a descompensada.

En principio, los pacientes cirróticos en fase compensada deben de comer una dieta, equilibrada y variada, que incluya todos los grupos de alimentos y en una cantidad adecuada a cada paciente, para prevenir obesidad y malnutrición. Estos pacientes deben acostumbrarse a que además de las tres comidas habituales, deben hacer un snack a media mañana y otra antes de dormir<sup>67-69</sup>.

Como se ha mencionado antes la cirrosis acelera el estado de inanición y disminuye la síntesis proteica. La resistencia al anabolismo que se acompaña de una pérdida de masa muscular o sarcopenia puede verse neutralizada tomando un suplemento antes de acostarse y reduciendo así la fase postabsortiva<sup>70</sup>. El snack antes de dormir es una intervención que reduce la fase postabsortiva, con el potencial de mejorar la utilización de sustratos (de glucosa a ácidos grasos) y revertir la sarcopenia<sup>67,69-73</sup>. También la destrucción de la proteína muscular es suprimida por la ingesta de aminoácidos de cadena ramificada en la noche y se mejora la tolerancia a la glucosa por los aminoácidos de cadena ramificada junto con la ingesta de glúcidos por la noche<sup>74,75</sup>.

Este snack tardío será más valioso y efectivo para preservar la masa muscular esquelética en pacientes con cirrosis compensada. La mayoría de los estudios recomiendan que esta merienda tardía sea de 150 a 250 kcal<sup>69-74</sup>. Aunque en casos en los que se quiere revertir la sarcopenia se habla de dar hasta 710 kcal en una merienda tardía<sup>70</sup>.

Algunos estudios dieron en esta merienda nocturna entre 50 y 100 g de hidratos de carbono, y probaron que con esta cantidad se previno cetogénesis y produjo un efecto ahorrador de nitrógeno<sup>72-78</sup>.

Nakaya y cols. demostraron que los pacientes con un Child- Pugh A o B, son mucho más beneficiados por la merienda tardía que los pacientes con un Child- Pugh C<sup>79</sup>.

Debemos vigilar a los pacientes a los que consuman merienda antes de dormir, pues en algunos casos podría agravar el reflujo gastroesofágico<sup>80-83</sup>, empeorar la resistencia a la insulina<sup>76,79</sup>, o causar algún disturbio en el ciclo del sueño<sup>84</sup>.

### *Energía*

El estándar de oro para obtener la cantidad de energía consumida es la calorimetría indirecta<sup>85</sup>. De no tener este recurso, debemos tomar en cuenta el peso seco de los pacientes para hacer los cálculos dietéticos, y así evitar sobreestimaciones de cantidades. De no contar con este dato se recomienda tomar en cuenta el peso ideal, en especial en pacientes con ascitis<sup>22</sup>.

Los requerimientos para pacientes con cirrosis compensada serán de 25-35 kcal/kg/día. En cambio para

pacientes malnutridos o críticos ASPEN recomienda 30-42 kcal/kg/día para promover anabolismo<sup>22</sup> y ESPEN 35-40 kcal/kg/día<sup>44,85</sup>. También podrían realizarse el cálculo de gasto energético normal, agregando un factor de 1.2 veces sobre el cálculo de energía total<sup>86</sup>.

Siempre debemos individualizar los casos y tomar en cuenta varios factores que podrían alterar este cálculo como lo es la intensidad de actividad diaria, malnutrición proteica, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la proteína, obesidad o sobrepeso. Es por eso que debemos ser flexibles ante las recomendaciones de las guías.

### *Proteína*

Los pacientes cirróticos tienen requerimientos aumentados de proteína para mantener un balance nitrogenado adecuado. El limitar la cantidad de proteína de la dieta podría empeorar la condición clínica de estos pacientes<sup>87</sup>.

Los estudios más recientes, muestran que las dietas con un alto contenido proteico, son más benéficas en cirróticos (exceptuando a los pacientes que cursan con una encefalopatía hepática)<sup>22,88</sup>. ASPEN y ESPEN recomiendan para el cálculo del consumo de proteína de 1.0 a 1,5 g/kg/día o de 25 a 40 kcal/kg/día para prevenir catabolismo muscular y promover gluconeogénesis<sup>22,44</sup>.

### *Hidratos de Carbono*

Debemos tener en cuenta que en los pacientes cirróticos existe una intolerancia a la glucosa bien documentada, que puede ser el resultado de un exceso de producción de glucosa y utilización desigual así como por una insuficiencia en la secreción de insulina<sup>89-92</sup>. Es por esto que el consumo de hidratos de carbono debe ser moderado, más no limitado. Las guías recomiendan que los pacientes cirróticos no consuman más de 5 a 6 g/kg/día de glucosa, y sus niveles deben ser monitoreados frecuentemente por lo antes comentado<sup>22</sup>.

### *Grasas*

En los pacientes con fallo hepática se presenta un metabolismo incompleto de los triglicéridos de cadena larga. La sobrealimentación debe ser evitada ya que los lípidos se pueden acumular en el hígado. La ASPEN recomienda que del 25% al 30% del total de calorías provenientes de la dieta sean de lípidos<sup>22</sup>.

Si la esteatorrea está presente, los triglicéridos de cadena media podrían ser útiles como suplemento de una dieta baja en grasa y lo ideal es limitar los ácidos grasos de cadena larga y aumentar los de cadena corta y media en formulas, se recomienda suplementar enzimas pancreáticas especialmente en el caso de pacientes con cirrosis causada por alcohol<sup>93-96</sup>.

La recomendación de líquidos en principio se basa en la recomendación general para cualquier persona. Debe de haber un balance entre lo que se ingiere y lo que se excreta. ASPEN estipula que el consumo ideal para cualquier adulto debería ser de 1 ml/kcal/día<sup>22</sup>. La pérdida de agua corporal puede deberse a varios factores (diarrea, heridas, drenajes quirúrgicos, drenajes nasogástricos, secreciones pancreáticas, secreciones urinarias, uso de diuréticos). Se debe hacer una restricción de líquidos cuando exista hiponatremia (Niveles de sodio <120 mmol/L)<sup>33</sup>.

### Posibles deficiencias

En los pacientes cirróticos no sólo se debe cuidar la pérdida peso, si no también debe de tenerse en cuenta las posibles deficiencias que puede presentarse. Los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad comúnmente desarrollan deficiencias de micronutrientes. Es por eso que lo ideal es vigilar periódicamente los niveles séricos de estos para evitar complicaciones derivadas de estas deficiencias.

Las deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) son comunes en estos pacientes, un bajo consumo oral, una malabsorción y por efectos hepáticos que produzcan un mala síntesis o transporte de estas<sup>22</sup>. La deficiencia de vitamina A (retinol) se ha descrito en estos pacientes y es considerada un factor de riesgo para desarrollar cáncer, incluyendo carcinoma hepatocelular<sup>97</sup>. Los niveles retinol en pacientes con una Child Pugh A por lo general es normal, pero los pacientes con Child Pugh B o C esta vitamina esta disminuida<sup>63</sup>.

El 90% de los pacientes con una enfermedad hepática avanzada presentan deficiencia de la vitamina D 25-hydroxyvitamina. Los que llegan a desarrollar cirrosis tienen el doble de incidencia de esta deficiencia<sup>98,99</sup>. Existen una asociación entre los niveles de vitamina D y el grado de Child Pugh<sup>99</sup>. Esta deficiencia contribuye a la osteopenia, osteoporosis y puede también causar dolores musculares. Una suplementación de D<sub>2</sub> ó D<sub>3</sub> de 2000 UI diarias junto con 1.200-1.500 mg de calcio temprana es 2-3 recomendada a todos los pacientes que cursan con cirrosis ya que aumenta los niveles séricos<sup>100,101</sup>.

Los pacientes deficiencia de vitamina K tienden a tener niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y niveles de bilirrubina. Para los pacientes que tienen un tiempo de protrombina alterado se debería considerar la suplementación de esta vitamina<sup>102</sup>.

Los pacientes con deficiencia de vitamina E, dada por una malabsorción podrían presentar neuropatías<sup>103-105</sup>.

Las deficiencias de vitaminas hidrosolubles serán reflejadas en estos pacientes como síntomas neuropsiquiátricos<sup>22</sup>. Las deficiencias del complejo B y C son comunes en la cirrosis de etiología alcohólica<sup>106</sup>. En el caso particular de pacientes que continúan consumien-

do alcohol están en constante riesgo de presentar una deficiencia de tiamina, folato y magnesio<sup>107</sup>.

La deficiencia de Tiamina está relacionada con la cirrosis por hepatitis C y alcohólica<sup>108,109</sup>. Esta se da por una ingesta deficiente, baja capacidad de almacenamiento del hígado, el transporte de tiamina se ve disminuido a través de la mucosa intestinal y una conversión disminuida de tiamina a su forma activa. Y además de esto el metabolismo del alcohol aumenta la necesidad del cuerpo de tiamina<sup>109</sup>. Su deficiencia podría causar disturbios oculares, confusión y ataxia y la administración de esta recomendada a todos los pacientes cirróticos en especial a los alcohólicos<sup>33</sup>. Los pacientes cirróticos presentan déficits de elementos traza y esta deficiencia viene determinada por la cirrosis, y no por su etiología, nivel de función hepática o por el estado nutricional (excepto el hierro)<sup>111,112</sup>. La deficiencia de Zinc en pacientes cirróticos se ha atribuido a una ingesta baja, un aumento en las pérdidas gastrointestinales, una baja absorción y un aumento en la excreción urinaria<sup>113,114</sup>. Es común encontrar diabetes en pacientes con deficiencia de este elemento<sup>115,116</sup>. La deficiencia de Zinc precipita la encefalopatía hepática y puede producir anorexia, alteraciones en el olfato y sabor, disfunción inmune, alteraciones en el metabolismo proteico, erupciones en la piel, función mental disminuida, hipogonadismo, retraso en la curación de heridas<sup>116-118</sup>. Mientras los pacientes desarrollan encefalopatía esta deficiencia empeora<sup>119</sup>. La suplementación oral de zinc aumenta la concentración de los niveles fisiológicos en pacientes cirróticos con depleción, aumenta la función hepática y produce una ligera mejora en los índices bioquímicos nutricionales, y mejora la disposición de glucosa en cirróticos<sup>115</sup>.

El selenio también es un elemento que se encuentra reducido tanto séricamente como en el tejido hepático. Esta deficiencia se ha asociado a la patogénesis de daño hepático. Este elemento es importante para controlar al oxígeno tóxico y a los radicales libres<sup>120-122</sup> puede ser más común cuando hay alcoholismo presente. Su deficiencia podría presentar alguna cardiomiopatía<sup>123</sup>.

En el curso de la cirrosis es posible que se encuentren irregularidades en los niveles séricos y en los pools de reserva del hierro. Es más común encontrar esta deficiencia en pacientes con cirrosis por alcoholismo. Se debe ser cuidadoso con la suplementación, esta debe ser sólo si es deficiente, pues el exceso de hierro es tóxico para el hígado<sup>124</sup>.

El manganeso es un elemento que también esta disminuido en estos pacientes y algunos autores aseguran que esta deficiencia podría estar relacionada con algunos de los problemas cognitivos que estos pacientes presentan<sup>125</sup>.

### Uso de aminoácidos de cadena ramificada (ACR)

Hace varios años que el uso de ACR (valina, isoleucina y leucina) ha sido objeto de estudio en pacientes

cirróticos. Estos son aminoácidos esenciales, lo que quiere decir que no son sintetizados por el hombre, tienen que ser obtenidos de la dieta y son mayormente metabolizados por el músculo que por el hígado<sup>33</sup>. En el músculo sirven como sustrato para producir energía, como precursores de otros aminoácidos (como la fenilalanina, triptófano y tirosina) y son un sustrato compensatorio para la metabolización de amonio<sup>126,127</sup>. En el metabolismo proteico de los cirróticos, los ACR séricos tienen valores mucho más bajos a los y con un aumento de otros aminoácidos, particularmente glutamina y aminoácidos aromáticos<sup>128</sup>. Aún no está bien definido el patrón por el cual este desequilibrio de aminoácidos pasa en los cirróticos, pero se sabe que la hiperamonemia, la baja masa muscular y la hiperinsulinemia son factores que promueven esta situación<sup>129</sup>.

La suplementación en pacientes cirróticos de ACR tiene efectos sobre la encefalopatía hepática y puede prevenir recurrentes episodios de esta<sup>129</sup>. Así mismo se ha reportado que esta suplementación reduce los niveles de amonio en la sangre y mejora los balances nitrogenados en estudios a largo plazo, y disminuye el riesgo de mortalidad y la progresión de la fallo hepático en pacientes con una cirrosis avanzada y evita la hepatocarcinogénesis<sup>130-134</sup>. Así mismo ingerir ACR aumenta significativamente la utilización muscular en pacientes cirróticos y aumento la producción de glutamina<sup>134</sup>.

Un estudio multicéntrico mostró que la suplementación oral de ACR durante un año mejoró el puntaje Child, redujo las admisiones hospitalarias, y prolongó la supervivencia<sup>130</sup>. No se ha probado ninguna toxicidad, aunque algunos pacientes dejan de tomarlos por el sabor que tienen o por la alta cantidad de líquido que es necesario<sup>33</sup>.

Estos ACR deben ser reservados para pacientes con pacientes con una fallo hepático crónico, que tienen intolerancia a proteínas, que hayan tenido encefalopatía hepática previa, o pacientes con hipoalbuminemia. 1 3 5 Un estudio reveló que su ingesta antes de dormir era más eficaz que en cualquier otro horario. 136 Aunque esta suplementación ha demostrado mejorar la hipoalbuminemia, edema, fluido ascítico, y mejora la supervivencia<sup>132,134,137,138</sup>. La respuesta a los ACR fue mejor en las fases iniciales de la falla hepática<sup>139</sup>. Aun a este dato ESPEN y ASPEN solo recomiendan el uso de este suplemento en caso de encefalopatía<sup>22,44</sup>.

## Encefalopatía

La encefalopatía hepática, es una complicación muy perjudicial que se puede presentar de un 50% a un 70% en los pacientes cirróticos<sup>140,141</sup>. Es un síndrome de deterioro de la función cerebral, en gran parte reversible, que puede conducir a un espectro de trastornos neuropsiquiátricos que van desde la disfunción cerebral subclínica hasta el coma<sup>142</sup>.

La producción de amonio por el intestino y su liberación al sistema portal son ahora un factor clave para

irrumper en el sistema nervioso central y producir alteraciones<sup>143</sup>.

Lo ideal para el tratamiento de la encefalopatía es identificar al factor precipitante precozmente, y eliminarlo. Una vez identificado el objetivo del tratamiento nutricional es aportar los nutrientes adecuados para garantizar la disponibilidad de sustratos específicos, no sólo para la síntesis proteica y calórica, sino también para garantizar una supervivencia y funcionalidad normal de hepatocito<sup>142</sup>.

Los factores nutricionales que inducen a la encefalopatía hepática son el excesivo consumo de proteína en la dieta y la constipación<sup>85</sup>.

ASPEN recomienda hacer el cálculo de gasto energético total multiplicado por un factor de 1,2-1,4<sup>22</sup>. En estos pacientes no se debe hacer una restricción proteica drástica, ya que en la encefalopatía aumenta el catabolismo muscular, la liberación de aminoácidos, los niveles séricos de amonio y una restricción proteica en la dieta sólo empeoraría la encefalopatía. ASPEN recomienda una restricción proteica temporal de 0,6-0,8 g/kg/día en pacientes con exacerbaciones agudas de la encefalopatía. Cordoba y cols. realizaron un estudio, donde llegaron a la conclusión que no hay mayor beneficio al limitar la ingesta de proteína, pues una dieta baja en proteína solo exacerba la degradación de proteínas. La recomendación que este equipo de investigadores da, es restringir la proteína durante un episodio de encefalopatía hasta un consumo moderado (0,5 g/kg/día) y poco a poco regresar a la normalidad hasta una dieta normoproteica (1-1,5 g/kg/día)<sup>144</sup>.

Cuando se haga una restricción proteica, por más mínima que sea, y el paciente este cursando con una encefalopatía, esta restricción debe de ir sumada a una suplementación de ACR, ya que una restricción proteica a largo plazo promueve el catabolismo<sup>85</sup>.

Debemos considerar aumentar las proteínas de origen vegetal, lácteas y los ACR, aportar alimentos adecuados para favorecer la masticación y deglución, y prohibir el alcohol. Existen autores que estipulan que los enfermos que consumen altas cantidades de proteínas vegetales tienen mayores niveles plasmáticos de arginina y citrulina, que pueden facilitar la retirada del amonio circulante por el ciclo Krebs-Henseleit. Además este tipo de proteínas aumenta el pH intraluminal y la excreción fecal de amonio y disminuyen el tiempo del tránsito intestinal. Lo que también sería una opción en el tratamiento nutricional de estos pacientes<sup>142</sup>.

## Uso de Probióticos, Prebióticos y Simbióticos

Las bacterias del colon (en especial las que producen ureasa) juegan un papel muy importante en la patogénesis de las complicaciones de la cirrosis hepática, ya que están asociadas con la producción de amoniaco y endotoxinas, y su translocación en el intestino a la cavidad peritoneal aparentemente es el mayor mecanismo para producir peritonitis bacteriana espontánea<sup>145</sup>.



La FAO/OMS estipula que un probiótico es un microorganismo vivo que cuando es administrado en las cantidades adecuadas, trae beneficios al huésped<sup>146</sup>. Los prebióticos son carbohidratos indigeribles que estimulan el crecimiento benéfico de bacterias en el intestino y los simbióticos son la combinación de estos dos<sup>147</sup>.

La translocación en el intestino combinado con una falla de los mecanismos de defensa antibacteriales juegan un rol clave en el desarrollo de sepsis<sup>148</sup>.

En la cirrosis existe una falta de equilibrio en la flora normal del intestino, y el deterioro de la barrera intestinal que causa endotoxemia, una alta producción de citoquinas pro inflamatorias y no hay inducción a la síntesis. Estas complicaciones están acompañadas con un daño oxidativo que podría causar lesiones a los hepatocitos<sup>149</sup>.

Los efectos benéficos de los probióticos en los pacientes podría incluir la disminución de endotoxinas y otros compuestos tóxicos derivados de bacterias que dañan al hígado y la disminución en la permeabilidad del intestino. Por otra parte, también pueden reducir la actividad de ureasa de algunas bacterias de la microflora, que producen amoníaco, por lo tanto se evitaría la liberación de este en el sistema portal, además de disminuir el valor fecal del pH, y reducir la absorción del amoníaco<sup>145</sup>.

Se ha estudiado el efecto de estos simbióticos en los pacientes cirróticos compensados y se vio que no habría un efecto significativo en estos pacientes, pues su beneficio está asociado a los niveles basales de amoníaco<sup>150</sup>.

## Ascitis

La ascitis es la manifestación más frecuente en los pacientes cirróticos y se asocia con un mal pronóstico de supervivencia. En pacientes compensados los niveles de sodio suelen estar normales, mientras la cirrosis progresa, la presencia de hipertensión porta produce edema periférico y ascitis<sup>151</sup>. El movimiento de fluidos a las extremidades y la cavidad peritoneal, lleva a un bajo flujo sanguíneo<sup>152</sup>. Este cambio provoca una disminución en el sodio renal y fluidos renales, con un aumento de la reabsorción renal para mantener el volumen y presión sanguíneas. Con esto existe más cantidad de agua libre acumulada que retención de sodio, lo que lleva a una hiponatremia dilucional<sup>153</sup>.

La base para el tratamiento de esta complicación, se deberá basar en una restricción del consumo de sodio, especialmente en pacientes que no responden a diuréticos. Una dieta baja en sodio (60 a 90 mEq/día que son aproximadamente 1.500 a 2.000 mg de sal por día) podría facilitar la eliminación de la ascitis y retrasar la acumulación de fluidos. Una restricción de menor cantidad no está recomendada, pues hay una mala tolerancia<sup>154,155</sup>.

ASPEN recomienda que se realice una restricción de consumo de líquidos a 1,5 L/día en presencia de ascitis e hiponatremia (normalmente de <120-125 mEq/L)<sup>15,22,88</sup>.

Existen otros autores que recomiendan una restricción de 1L/día<sup>153,155</sup>.

## Nutrición Enteral

Como en cualquier otra patología, si la el tracto gastrointestinal es funcional, se debe usar. Y en estos pacientes se debe de tomar en cuenta las complicaciones que presentan.

Las recomendaciones tanto de ASPEN como ESPEN es iniciar este tipo de nutrición en caso de que no se estén cubriendo los requerimientos proteicos-energéticos por la dieta oral. Se recomienda utilizar una fórmula estándar. En caso de ser necesario puede ser introducido una sonda nasointestinal fina, aunque el paciente tenga várices, siempre y cuando estas no estén sangrando. Las gastrostomías percutáneas, están relativamente contraindicadas, debido a que podrían causar una sepsis en caso de que el líquido de la ascitis se infiltre. Las aspiraciones de sonda se deben realizar con precaución, ya que los pacientes cirróticos es común que presenten gastroparesia<sup>22,44</sup>.

Existen estudios randomizados en pacientes cirróticos que muestran una ingesta superior por vía enteral, sobre la dieta convencional<sup>93,156</sup> y otros que muestran una mejora en la función hepática<sup>95,96</sup>.

Cuando se tiene un paciente con riesgo de desnutrición, la nutrición enteral se debe comenzar en las 24-48 horas después de su admisión intrahospitalaria<sup>156</sup>.

## Nutrición Parenteral

La nutrición parenteral debería ser reservada para esos pacientes que no toleran la vía oral y enteral. Pueden ser no toleradas en estadios avanzados de la cirrosis por la presencia de ascitis severa, distensión o molestia. La nutrición enteral ocasionalmente será no tolerada por pacientes hemodinámicamente inestables. En requerimientos proteicos energéticos que no se puedan cubrir por el intestino, esta vía debe ser considerada<sup>22,157</sup>.

Los niveles de glucosa deben estar monitoreados cuidadosamente, pues es más probable un desbalance glicémico. Si se desarrolla hiperglicemia, la cantidad de dextrosa debería de ser reducida a 2-3 g/kg/día<sup>157</sup>. Así como podría tener que ser concentrada para evitar retención de líquidos. La composición de dextrosa y grasa debe de ser balanceada para evitar la presencia de esteatosis. En pacientes con una parenteral de largo plazo, la emulsión lipídica parenteral no debería de pasar > 1g/kg/día para reducir la probabilidad de empeoramiento de la enfermedad hepática<sup>158</sup>. Se deben hacer pruebas de función hepática y electrolitos regularmente en pacientes que tengan nutrición parenteral a largo plazo<sup>22</sup>.

ESPEN recomienda el uso de este tipo de nutrición en un estado postoperatorio temprano si los pacientes no

consumen la nutrición oral o enteral de forma adecuada, y para cuestiones prácticas también recomienda hacer el cálculo de los requerimientos agregando 1.3 veces la tasa metabólica calculada<sup>157</sup>.

Se recomienda que el cobre y manganeso, que son excretados en la bilis, sean eliminados o disminuidos en la nutrición parenteral, en pacientes con cirrosis<sup>157</sup>.

## Conclusión

La prevalencia de malnutrición en los pacientes con cirrosis hepática podría depender en cómo y cuándo se lleva a cabo la asesoría e intervención nutricional. Una evaluación y tratamiento nutricional en los pacientes cirróticos, en fase compensada y descompensada, debe de ser esencial para poder prolongar la expectativa de vida, mejorar la calidad de vida, y prepara a los pacientes a sobrellevar un trasplante más exitoso. Es por eso que todos los profesionales de salud que estén al cargo de estos pacientes deberían tomar en cuenta los marcadores y tratamientos nutricionales para poder brindar un mejor tratamiento a estos pacientes.

## Referencias

1. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 217-31.
2. Dudrick S, Kavic S. Hepatobiliary nutrition: history and future. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9 (4): 459-68.
3. Bavdekar A, Bave S. Nutrition management in chronic liver disease. *Indian J Pediatr* 2002; 69 (5): 427-31.
4. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; 93 (4): 787-99.
5. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74 (5): 756-62.
6. Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (1): 110-22.
7. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of Cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl.): S100-S107.
8. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores- where are we and where should we go? *J Hepatol* 2004; 41: 344-50.
9. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (4): 527-33.
10. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D y cols. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-72.
11. Kalaitzakis E, Simren M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M y cols. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41 (12): 1464-72.
12. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support - the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2 (4): 345-9.
13. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on alpha- adrenoceptor signalling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999; 30 (3): 485-91.
14. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21 (3): 317.
15. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002; 85 (1): 83-7.
16. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992; 70 (6): 478.
17. Mendehall CL, Anderson S, Weessner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984; 76 (2): 211.
18. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C y cols. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the "Nutritional Problems in Gastroenterology" Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37 (9): 681-8.
19. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57 (3): 469-72.
20. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition Is a Risk Factor in Cirrhotic Patients Undergoing Surgery. *Nutrition* 2002; 18 (11-12): 978-86.
21. Moller S, Bendtsen F, Christensen E, Henriksen JH. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994; 21 (6): 940.
22. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition Assessment and Management in Advanced Liver Disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28 (1): 15-29.
23. Shaw BW Jr, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival after liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5 (4): 385-93.
24. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199 (6): 681-4.
25. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B y cols. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 11 (3): 387-93.
26. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M y cols. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (6): 1194-201.
27. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C y cols. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr* 2003; 22 (6): 553-9.
28. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (3): 547-60.
29. Von Baehr V, Döcke WD, Plauth M, Liebenthal C, Küpferling S, Lochs H y cols. Mechanisms of endotoxin tolerance in patients with alcoholic liver cirrhosis: role of interleukin 10, interleukin 1 receptor antagonist, and soluble tumour necrosis factor receptors as well as effector cell desensitization. *Gut* 2000; 47 (2): 281-7.
30. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15 (5): 782-94.
31. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (2): 346-50.
32. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gagne EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1257-66.
33. O'Brien A, Williams R. Nutrition in End-Stage Liver Disease: Principles and Practice. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1729-40.
34. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8 (1): 107-14.

35. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P y cols. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72 (5): 1821-32.
36. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausk BA, Tamburro CH y cols. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17 (4): 564-76.
37. Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (2): 331-7.
38. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition* 2003; 19 (6): 515-21.
39. McCullough AJ, Bugianesi E. Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (5): 734-8.
40. McCullough AJ. Malnutrition and liver disease. *Liver Transpl* 2000; (4 Suppl. 1): S85-96.
41. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Q J Med* 1989; 72 (268): 737-47.
42. Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interaction revisited. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (3): 557-61.
43. Gottschall CB, Alvares da Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Dasilveira TR. Nutrition assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry. *Arq Gastroenterol* 2004; 41 (4): 220-4.
44. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 285-94.
45. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA y cols. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11 (1): 8-13.
46. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, Midthune D, Subar AF, Bingham S y cols. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. *Int J Epidemiol* 2003; 32 (6): 1054-62.
47. Brunner E, Stallone D, Juneja M, Bingham S, Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr* 2001; 86 (3): 405-14.
48. Kipnis V, Midthune D, Freedman L, Bingham S, Day NE, Riboli E y cols. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Public Health Nutr* 2002; 5 (6A): 915-23.
49. Krall EA, Dwyer JT. Validity of a food frequency questionnaire and a food diary in a short-term recall situation. *J Am Diet Assoc* 1987; 87 (10): 1374-7.
50. Fiore P, Merli M, Andreoli A, De Lorenzo A, Masini A, Ciuffa L y cols. A comparison of skinfold anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of body fat in cirrhotic patients. *Clinical Nutrition* 1999; 18 (6): 349-351.
51. Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997; 13 (1): 40-5.
52. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21 (2): 113-7.
53. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of non-hospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006; 43 (4): 269-74.
54. Pirlich M, Schutz T, Spachos T y cols. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32 (6): 1208-15.
55. Biaggi RR, Vollman MW, Nies MA y cols. Comparison of air-displacement plethysmography with hydrostatic weighing and bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (5): 898-903.
56. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 (10): 1137-43.
57. McClave SA, Mitoraj TE, Thielmeier KA, Greenburg RA. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition: incidence and clinical significance in a university hospital setting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16 (4): 337-42.
58. Anderson CF, Wochos DN. The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1982; 57 (3): 181-4.
59. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95 (1): 39-45.
60. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (6): 937-42.
61. Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE Jr. Hospital malnutrition: a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979; 32 (2): 418-26.
62. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104 (8): 1258-64.
63. Chang WT, Ker CG, Hung HC, Lee KT, Chen LS, Chiang HC y cols. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55 (86-87): 1681-5.
64. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44 (4): 823-35.
65. Yasutake K, Bekki M, Ichinose M, Ikemoto M, Fujino T, Ryu T y cols. Assessing current nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis in the compensated stage. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21 (3): 400-5.
66. Somi M, Rahimi A, Moshrefi B, Razaiefar P, Maghami J. Nutritional status and blood trace elements in cirrhotic patients. *Hep Mon* 2007; 7 (1): 27-32.
67. Verboeket van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995; 36 (1): 110-6.
68. Henkel AS, Buchman AL. Nutrition support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (4): 202-9.
69. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989 11; 299 (6709): 1202-3.
70. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3): 430-41.
71. Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N y cols. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2000; 18 (3): 184-9.
72. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21 (2): 96-9.
73. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 377-83.
74. Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Ohata M, Toda G. Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 21 (3): 199-204.
75. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2005; 31 (2): 95-103.



76. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Takeuchi H, Miyake H, Katayama T, Arai H y cols. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (9): 1067-72.
77. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L y cols. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48 (2): 557-66.
78. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60 (8): 646-9.
79. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J y cols. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002; 37 (7): 531-6.
80. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RK. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (10): 2128-34.
81. Arsene D, Bruley des Varannes S, Galmiche JP, Denis P, Chayvialle JA, Hellot MF y cols. Gastro- oesophageal reflux and alcoholic cirrhosis. A reappraisal. *J Hepatol* 1987; 4 (2): 250-8.
82. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166 (9): 965-71.
83. Orr WC, Harnish MJ. Sleep-related gastro-oesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (10): 1033-8.
84. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 267 (6836): 454-7.
85. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997; 16 (2): 43-55.
86. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamura M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697.
87. Kondrup J, Mueller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27 (1): 239-47.
88. Bianchi G, Marzocchi R, Lorusso C, Ridolfi V, Marchesini G. Nutritional treatment of chronic liver failure. *Hepatol Res* 2008; 38 (Suppl. 1): S93-S101.
89. Kruszynska YT, Meyer Alber A, Darakhshan F, Home PD, McIntyre N. Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis. *J Clin Invest* 1993; 91 (3): 1057-66.
90. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5 (8): 691-709.
91. Riggio O, Merli M, Cangiano C, Capocaccia R, Cascino A, Lala A y cols. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metab Clin Exp* 1982; 31 (6): 627-34.
92. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OF, Alberti KG. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5 (1): 64-71.
93. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S y cols. VA cooperative study on alcoholic hepatitis III: changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9 (5): 590-6.
94. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F y cols. Effect of total enteral nutrition on the short term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98 (3): 715-20.
95. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M y cols. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102 (1): 200-5.
96. De Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C y cols. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997; 42 (3): 536-4.
97. Newsome PN, Beldan I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC y cols. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10): 1295-301.
98. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (9): 2624-28.
99. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 (11): 618-20.
100. Abbott-Johnson W, Kerlin P, Clague A, Johnson H, Cuneo R. Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (9): 1402-10.
101. Malham M, Jrgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M y cols. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (7): 922-5.
102. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (11): 2059-61.
103. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136 (6): 734-8.
104. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK y cols. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (12): 1107-15.
105. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (11): 2485-90.
106. Cabré E, Gassull MA. Nutritional aspects of chronic liver disease. *Clin Nutr* 1993; 12 (Suppl.): S52-S63.
107. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9 (1): 67-81.
108. Lévy S, Hervé C, Delacoux E, Erlinger S. Thiamine deficiency in +hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (3): 543-8.
109. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006; 41 (2): 151-8.
110. McClain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace metals in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11 (4): 321-39.
111. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V y cols. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81 (3): 245-54.
112. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Cataldi V, Del Vecchio Blanco C y cols. Trace Elements and Chronic Liver Diseases. *J Trace Elem Med Biol* 1997; 11 (3): 158-61.
113. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 395-430.
114. Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A y cols. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001; 55 (6): 349-55.
115. Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flaminia R, Thomaseth K, Pacini G. Zinc supplements improve glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism* 1998; 47 (7): 792-8.
116. Rahelic D, Kujundzic M, Romic Z, Brkic K, Petroveckii M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. *Coll Antropol* 2006; 30 (3): 523-8.
117. Bianchi G. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis. *Nutr Res* 2000; 20 (8): 1079-89.
118. Halifeoglu I, Gur B, Aydin S, Ozturk A. Plasma trace elements, vitamin B<sub>12</sub>, folate, and homocysteine levels in cirrhotic patients compared to healthy controls. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 69 (6): 693-6.
119. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100 (4): 1114-8.

120. Lin CC. Selenium, iron, copper, and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic diseases. *Biol Trace Elem Res* 2006; 109 (1): 15-24.
121. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* 2002; 5 (2): 75-9.
122. Capocaccia L, Merli M, Piat C, Servi R, Zullo A, Riggio O. Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23 (6): 386-91.
123. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br J Nutr* 2008; 100 (2): 254-68.
124. Jurczyk K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boron-Kaczmarek A, Sych Z. Serum iron parameters in patients with alcoholic and chronic cirrhosis and hepatitis. *Med Sci Monit* 2001; 7 (5): 962-5.
125. Hamed SA, Hamed EA, Farghaly MH, Ezam KA. Trace elements and flapping tremors in patients with liver cirrhosis. Is there a relationship? *Saudi Med J* 2008; 29 (3): 345-51.
126. Kato M, Miwa Y, cols. Activation of hepatic branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328 (4): 973-8.
127. Shiraki M, Shimomura Y, Miwa Y, Fukushima H, Murakami T, Tamura T y cols. Activation of hepatic branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328 (4): 973-8.
128. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxyvitamin D of supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4 (2): 266-73.
129. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013.
130. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L y cols. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990; 11 (1): 92-101.
131. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A y cols. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portalsystemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984; 4 (2): 279-87.
132. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C y cols. Nutritional supplementation with branched chain amino acids in advanced cirrhosis: a double blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124 (7): 1792-801.
133. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A y cols. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (7): 705-13.
134. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Buhl M, Vilstrup H y cols. Branched-chain amino acids increase arterial ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301 (2): G269-77.
135. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y y cols. BCAA enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007; 23 (2): 113-20.
136. Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y y cols. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 315-22.
137. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A y cols. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavy patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006; 35 (3): 204-14.
138. Yatsuhashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol Res* 2011; 41 (11): 1027-35.
139. Kato A, Suzuki K. How to select BCAA preparations. *Hepatol Res* 2004; 30S: 30-5.
140. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (7): 1968-76.
141. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34 (5): 768-7.
142. Jurado García J, Costán Rodero G, Calañas Continente A. Importance of nutritional support in patients with hepatic encephalopathy. *Nutr Hosp* 2012; 27 (2): 372-81.
143. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61 (2): 307-13.
144. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F y cols. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41 (1): 38-43.
145. Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13 (2): e7521.
146. Culligan EP, Hill C, Sleator RD. Probiotics and gastrointestinal disease: successes, problems and future prospects. *Gut Pathog* 2009; 1 (1): 19.
147. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45: 744-57.
148. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 203-17.
149. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104 (9): 1223-33.
150. Pereg D, Kotliroff A, Gadoth N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition* 2011; 27 (2): 177-81.
151. Oliver JA, Verna EC. Afferent mechanisms of sodium retention in cirrhosis and hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 2010; 77 (8): 669-80.
152. Sigal SH. Hyponatremia in cirrhosis. *J Hosp Med* 2012; 7 (Suppl. 4): S14-S17.
153. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W y cols. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28 (3): 851-64.
154. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27 (1): 264-72.
155. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350 (16): 1646-54.
156. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8 (5): 545-51.
157. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T y cols. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 436-44.
158. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (11): 2059-61.





## Revisión

# Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer

Sara Alonso Castellanos<sup>1</sup>, María Soto Célix<sup>2,3</sup>, Judith Alonso Galarreta<sup>2</sup>, Ana del Riego Valledor<sup>2</sup>  
y Alberto Miján de la Torre<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Burgos. <sup>2</sup>Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Burgos. <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España.

## Resumen

**Introducción:** Los diferentes tipos de cáncer constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. La terapia clásica antitumoral (cirugía, quimioterapia, radioterapia) ha incrementado notoriamente la supervivencia. Las terapias biológicas, con mecanismos de acción selectivos y frecuentemente específicos, constituyen una incorporación relativamente reciente al tratamiento oncológico; entre las más utilizadas se incluyen: citoquinas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin kinasa y de mTOR. Si bien están adecuadamente documentados los efectos adversos nutricionales y metabólicos asociados a la terapia clásica, tanto en literatura como en guías clínicas, no ocurre igual con la terapia biológica.

**Objetivo:** Revisar la literatura al respecto y detallar de modo organizado los resultados obtenidos.

**Métodos:** Se revisó la literatura indizada así como todas las fichas técnicas de los fármacos incluidos en las distintas familias mediante la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a Julio de 2013. Se registran los síntomas y signos clínicos con teórica acción sobre el estado nutricional o metabólico.

**Resultados:** Se describe la acción específica de cada familia. Se agrupan los posibles efectos adversos de cada una sobre el estado nutricional y metabolismo, detallando y diferenciándolos en tablas para una más fácil y cómoda revisión y consulta. Se observan como posibles efectos secundarios más prevalentes los relacionados con el apetito, aparato digestivo y alteraciones electrolíticas.

**Conclusiones:** Los posibles efectos secundarios asociados a terapias biológicas son múltiples y aparecen con diferente frecuencia y gravedad. Es importante al utilizarlas conocer el impacto nutricional y metabólico que pueden presentar, para su prevención y tratamiento.

(Nutr Hosp. 2014;29:259-268)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7023

Palabras clave: Neoplasias. Terapia biológica. Malnutrición/efectos adversos.

**Correspondencia:** Alberto Miján de la Torre.  
Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de Burgos.  
Avda. Islas Baleares, 3. Bloque Administrativo 4.  
09007 Burgos.  
E-mail: mijan@hubu.es

Recibido: 1-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 10-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## ASSOCIATED METABOLIC AND NUTRITIONAL SIDE EFFECTS TO BIOLOGICAL CANCER THERAPY

### Abstract

**Introduction:** The different types of cancer represent one of the main causes of morbimortality worldwide. Classical anti-tumor therapy (surgery, chemotherapy, radiotherapy) has notably increased the survival rate. Biological therapies, with selective and frequently specific mechanisms of action, are a relatively recent acquisition in oncologic therapy; among the most commonly used ones are: cytokines, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, and mTOR inhibitors. The nutritional and metabolic adverse effects of classical therapy are well documented in the literature and the clinical guidelines, which is not the case for biological therapy.

**Objective:** To review the literature in this field and to detail in an organized manner the results obtained. **Methods:** Indexed literature and the technical data sheets of the drugs included in the different families were revised through the Spanish Agency of Medicines and Health Care Products until July of 2013. The symptoms and clinical signs of a theoretical action on the nutritional and metabolic status were recorded.

**Results:** The specific action of each family is described. The possible adverse effects of each one of them on the nutritional and metabolic status are grouped, detailing and differentiating them in tables for easier and more friendly-user consultation. The most prevalent possible side effects observed are those related with the appetite, the gastrointestinal tract, and electrolytic impairments.

**Conclusions:** the possible side effects associated to biological therapies are plenty and occur with different frequency and severity. It is important to know the nutritional and metabolic impact when using these therapies for preventing and managing them.

(Nutr Hosp. 2014;29:259-268)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7023

Key words: Neoplasm. Biological therapy. Malnutrition/adverse effects.

## Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AKT: protein quinasa B.

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition).

CCR: Cáncer de Células Renales.

DH: Deshidratación.

EGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor).

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

GI: Gastrointestinal.

GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal (Tumor Estromal Gastrointestinal).

H ER2: Receptor 2 del Factor de Crecimiento epidérmico humano (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).

IFN: Interferón.

mAb: Anticuerpo monoclonal (monoclonal Antibody).

m-TOR: Receptor de Rapamicina en mamíferos (mammalian Target of Rapamycin).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor).

PDGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor Receptor).

PI3K: Fosfoinositol 3 quinasa.

S6K1: Protein quinasa S6 B1.

TKI: Inhibidores de la tirosin quinasa (Tyrosine-Kinase Inhibitor).

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor).

VEGFR: Receptores de los Factores de Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor).

4EBP: Proteína de unión a eIF4E (factor de iniciación).

## Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de las células, que se dividen sin control y poseen una alta capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse por el sistema sanguíneo y linfático. El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. En el año 2000 era la primera causa de muerte en España, un 25,6% del total<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 13% del total de muertes en el mundo (7,6 millones en 2008) se deben a esta causa, y se prevé que esta cifra siga aumentando hasta alcanzar los 13 millones en 2030<sup>2</sup>.

La malnutrición contribuye a incrementar la morbi-mortalidad en estos pacientes<sup>3</sup>, con independencia del tipo y estadio tumoral, siendo un factor de mal pronóstico tanto para la supervivencia como para la respuesta al tratamiento<sup>4</sup>. Existen más de 200 tipos de cáncer, con una amplia variedad de esquemas terapéuticos, que afectarán de distinta forma al estado nutricional de nuestros pacientes, siendo los tumores del tracto gastrointestinal los que presentan mayor incidencia en cuanto a efectos nutricionales.

Las causas que pueden producir alteraciones nutricionales en estos pacientes son múltiples. Entre las más representativas se encuentran el estado anímico del paciente, la toxicidad de los tratamientos y las derivadas del propio tumor que pueden conllevar una disminución de la ingesta, incremento de las necesidades, disminución en la absorción de nutrientes o incremento de las pérdidas.

La anorexia es una de las causas más comunes, presentándose aproximadamente en el 42% de estos pacientes<sup>5</sup>. Otros síntomas frecuentes que potencian la disminución de la ingesta son la mucositis, la xerostomía o la disgeusia, los cuales derivan de la toxicidad producida por determinados tratamientos antineoplásicos.

El tumor provoca una respuesta inflamatoria sistémica, que junto con una reacción alterada del huésped, condiciona un estado catabólico permanente. Esta situación se traduce en anorexia, alteraciones metabólicas y neuroendocrinas, que causan —entre otras— una pérdida de peso, lo que varía según el estadio y tipo de tumor. Un estudio realizado en 2005, encontró que un 70,4% de los pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico presentaban un peso inferior al habitual, y entre el 31 y el 87% de los pacientes experimentaron primero una importante pérdida de peso previa al diagnóstico, en función de la naturaleza del tumor.

Durante largos periodos de inanición, la degradación proteica se encuentra disminuida para conservar el nitrógeno y mantener la masa magra. No obstante, en el cáncer esta función parece estar ausente, lo que reduce considerablemente las proteínas viscerales del paciente<sup>6</sup>.

La desnutrición puede alcanzar diferentes grados. La sarcopenia es un estadio intermedio caracterizado por una pérdida de masa y fuerza muscular, gradual y generalizada que conlleva el riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente e incluso un incremento de la mortalidad<sup>7</sup>.

El grado máximo de desnutrición es la caquexia tumoral, en el que el paciente presenta disminución de apetito, pérdida de peso, alteraciones metabólicas y estado inflamatorio, asociado a alguna enfermedad subyacente<sup>8</sup>, en este caso el tumor. Este cuadro, con claros criterios diagnósticos según consenso internacional<sup>9</sup>, asocia anorexia y malnutrición energético-proteica<sup>10</sup> y es, junto a la sepsis, una de las principales causas de muerte en el paciente oncológico (5-25%)<sup>5,11</sup>.

Las consecuencias de la desnutrición en el paciente oncológico están bien definidas, manifestándose a nivel funcional, físico, pronóstico, etc. Entre ellas se encuentran el aumento de la toxicidad e interrupciones de

los tratamientos oncológicos y de las complicaciones, el deterioro de la calidad de vida, el aumento de la estancia hospitalaria, coste sanitario y una reducción de la supervivencia<sup>12</sup>.

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, han sido durante muchos años, la terapia estándar en el tratamiento contra el cáncer, las cuales han incrementado notoriamente la supervivencia en el paciente oncológico. Sin embargo, pueden ocasionar un impacto negativo sobre su estado nutricional. Tras la cirugía es relativamente frecuente un estado catabólico, desarrollo de fístulas, síndrome de malabsorción y ayuno postquirúrgico entre otros. La radioterapia en tumores de cabeza y cuello, digestivos o torácicos, presenta una toxicidad importante en la zona radiada, que se intensifica al pausarse junto a quimioterapia. Con bastante frecuencia, la toxicidad de los tratamientos se relaciona con anorexia y pérdida de peso, junto con una malabsorción de nutrientes y una limitación de la ingesta oral que puede también causar desnutrición<sup>13</sup>.

El tratamiento antineoplásico ha sufrido cambios sustanciales durante las últimas décadas. La investigación y desarrollo de nuevas terapias ha incrementado la supervivencia pero también la complejidad en los tratamientos y la aparición de efectos no deseados.

La biología molecular, ha permitido desarrollar un nuevo arsenal terapéutico, utilizado en distintas patologías entre las que se encuentra el cáncer.

La terapia biológica se basa en el bloqueo específico y dirigido contra dianas concretas de la célula tumoral. Gracias a este mecanismo de acción son terapias mejor toleradas<sup>14</sup>, teóricamente con menores efectos secundarios. Las familias con mayor relevancia clínica en el tratamiento del cáncer son las citoquinas, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosin kinasa (TKI) y los inhibidores del mTOR.

Los efectos nutricionales de los tratamientos convencionales están bien documentados, pero no así el impacto sobre la nutrición y el metabolismo de los nuevos tratamientos biológicos. Tras examinar la literatura sólo hemos encontrado información diseminada en distintas guías farmacológicas sobre efectos nutricionales y metabólicos asociados a los nuevos tratamientos biológicos.

El propósito del presente trabajo es describir de una manera organizada e integral los efectos metabólicos y nutricionales adversos asociados al uso de la terapia biológica del cáncer.

## Métodos

Se ha revisado la literatura indizada sin encontrar ninguna guía farmacológica que incluya los distintos efectos metabólicos y nutricionales asociados al uso de las nuevas terapias, y su repercusión en el pronóstico de los pacientes oncológicos.

Han sido consultadas todas las fichas técnicas de los fármacos incluidos en las distintas familias anterior-

mente descritas en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a fecha Julio de 2013.

Se registran los síntomas y signos clínicos con teórica acción sobre el estado nutricional o metabólico.

## Resultados

Se exponen los resultados obtenidos en función de los diferentes grupos terapéuticos.

### *Citoquinas*

Las citoquinas son proteínas solubles con acción reguladora sobre otras células. Algunas de estas proteínas, como los interferones (IFN alfa, beta o gamma) y las interleukinas, se utilizan en el tratamiento del cáncer<sup>15</sup>. El IFN alfa, es el más utilizado en la terapia oncológica, sobre todo en tumores hematológicos. Presenta una elevada incidencia de anorexia, náuseas y pérdida de peso. En caso del IFN alfa 2A, se han observado casos de hipocalcemia. En tratamiento con IFN alfa 2B aparecen con frecuencia estomatitis, diarrea y dolor abdominal<sup>16</sup>.

La interleukina 2 se utiliza en el tratamiento del cáncer renal metastásico, con efectos adversos (dosis dependientes) más acusados que en el caso de los interferones, que obligan a retirar el fármaco en el 25% de los pacientes aproximadamente. Además de los efectos producidos por los interferones, la interleukina 2 puede producir hiperglucemia, hiperpotasemia, hipo o hipercalcemia, disfagia, dispepsia y mucositis.

### *Anticuerpos monoclonales*

Los Anticuerpos Monoclonales son proteínas de elevado peso molecular. Son producidos por un único clon de células B. Se denominan mediante el sufijo -mAb (monoclonal antibody). Este grupo de fármacos actúan específicamente sobre antígenos presentes en células tumorales, disminuyendo así la exposición de las células normales y consiguiendo una menor toxicidad. Entre los más utilizados se encuentran:

- *Rituximab*: se une específicamente al antígeno de membrana CD 20 (expresado en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B). Está indicado en el Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Los efectos sobre el metabolismo y nutrición son hiperglucemia, pérdida de peso, edemas, aumento de LDH e hipocalcemia. Los pacientes presentan náuseas de manera muy frecuente y en la mayoría aparecen vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia y anorexia<sup>17</sup>. De manera excepcional se han descrito casos de perforación intes-

tinal, en algún caso mortal, en pacientes con linfoma no Hodgkin.

- *Trastuzumab*: este anticuerpo monoclonal está dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), sobreexpresado en algunos tumores. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2, y en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico HER2 +. Las reacciones que aparecen con mayor frecuencia son: diarrea, vómitos y náuseas (43-67%). También encontramos disminución de peso, anorexia, pancreatitis, dispepsia, sequedad de boca y edema periférico, aunque en menor número de casos<sup>18</sup>.
- *Pertuzumab*: dirigido específicamente contra el HER2. Autorizado recientemente (marzo 2013) para el cáncer de mama metastásico HER2 + en combinación con trastuzumab y quimioterapia, aunque aún no está comercializado en España. A diferencia del trastuzumab, no requiere sobreexpresión de HER2 para ejercer su acción. Es muy frecuente la aparición de trastornos gastrointestinales como vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento y dispepsia<sup>19</sup>. Un 48% de los pacientes desarrollaron diarrea durante un estudio en monoterapia, aunque sólo el 3% de la misma fue severa<sup>20</sup>.
- *Cetuximab*: actúa a nivel del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Está indicado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor EGFR, con gen KRAS de tipo nativo, y en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Son muy frecuentes las alteraciones electrolíticas, sobre todo la hipomagnesemia, que puede llegar a ser grave, aunque reversible tras la suspensión del fármaco<sup>21</sup>. Puede producirse hipopotasemia secundaria a la diarrea, e hipocalcemia principalmente en combinación con quimioterapia basada en platinos. La mucositis aparece entre el 10 y el 20% de los pacientes tratados con cetuximab<sup>22</sup>.
- *Bevacizumab*: dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un fármaco antiangiogénico. Indicado en: carcinoma metastásico de colon y recto, en cáncer de células renales (CCR) metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer avanzado de ovario. Este fármaco presentó reacciones adversas graves.

Prácticamente todas las terapias dirigidas contra el VEGF, incluidos los antiangiogénicos orales inhibidores de la tirosin kinasa, descritos a continuación, pueden producir perforación intestinal, obligando a interrumpir de forma permanente el tratamiento. Este efecto adverso aparece principalmente en los pacientes tratados con bevacizumab, en cáncer colorrectal metastásico y de ovario. La perforación puede manifestarse en cualquier tramo del tracto gastrointestinal, por lo que es ne-

cesario mantener un especial control en estos pacientes, sobre todo en aquellos que desarrollan dolor abdominal agudo, mientras reciben el tratamiento. Un factor de riesgo añadido para dicho suceso es la administración concomitante de altas dosis de glucocorticoides<sup>23</sup>. Estos sujetos también presentan un riesgo elevado de fístulas, a nivel gastrointestinal principalmente, si se administra quimio-radioterapia concomitante. Las náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento, estomatitis y la hemorragia rectal son muy frecuentes<sup>24</sup>.

El riesgo de proteinuria varía en los distintos ensayos clínicos (según ficha técnica) tanto en frecuencia, como en gravedad, por lo que conviene monitorizar. Si la proteinuria se presenta en grado 4 hay que suspender el tratamiento. En un meta-análisis publicado en 2010, se observó una incidencia global de proteinuria en pacientes tratados con bevacizumab entre el 21 y el 63%, aunque solo en el 2% de los pacientes se presentó de grado 3 ó 4<sup>25</sup>.

- *Panitumumab*: inhibidor del EGFR, indicado en cáncer colorrectal metastásico. Este fármaco produce importantes alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia e hipopotasemia de manera muy frecuente, por lo que se debe monitorizar los electrolitos hasta 8 semanas después de finalizar proceso. De igual forma aparecen de manera muy frecuente hipocalcemia, deshidratación, hiperglucemia e hipofosfatemia<sup>26</sup>. El tratamiento con panitumumab también produce múltiples efectos adversos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, además de hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- *Ipilimumab*: indicado en el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico en pacientes que no han recibido tratamiento previo. El tratamiento con ipilimumab puede producir síntomas gastrointestinales graves, como diarrea (grado 3-4), hemorragia, enterocolitis o perforación gastrointestinal relacionada con el sistema inmunitario, lo que obliga a suspender el tratamiento. Se pueden producir inflamación de órganos del sistema endocrino, dando lugar a insuficiencia renal e hipotiroidismo entre otros. De manera muy frecuente diarrea leve o moderada, vómitos y náuseas, disminución del apetito, deshidratación e hipopotasemia, estreñimiento y enfermedad por reflujo son otros de los síntomas que aparecen.

La tabla I resume los principales fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de citoquinas y anticuerpos monoclonales. Sirve de guía para ver las indicaciones autorizadas para cada fármaco.

### Inhibidores de tirosin kinasa

Moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los recep-



**Tabla I**  
*Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de citoquinas y anticuerpos monoclonales*

| <i>Citoquinas</i>               | <i>Indicaciones</i>                                                                                                                                        |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IFN alfa 2 A                    | Cáncer de riñón<br>Leucemia mieloide crónica, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma no Hodking, Melanoma Sarcoma de Kaposi, Tricoleucemia                  |
| IFN alfa 2 B                    | Leucemia mieloide crónica, Linfoma, Melanoma, Tricoleucemia<br>Mieloma múltiple, Sarcoma de Kaposi<br>Síndrome carcinoide                                  |
| Interleukina 2                  | Cáncer de riñón.                                                                                                                                           |
| <i>Anticuerpos monoclonales</i> | <i>Indicaciones</i>                                                                                                                                        |
| Rituximab                       | Linfoma no Hodking, Leucemia linfocítica crónica                                                                                                           |
| Trastruzumab                    | Cáncer de mama, Cáncer de estómago                                                                                                                         |
| Pertuzumab                      | Cáncer de mama                                                                                                                                             |
| Cetuximab                       | Cáncer de colon, cáncer de recto<br>Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello                                                                         |
| Bevacizumab                     | Cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario<br>Cáncer de pulmón, cáncer de recto, cáncer de riñón<br>Cáncer de trompas de falopio, Cáncer peritoneal |
| Panitumumab                     | Cáncer de colon, cáncer de recto.                                                                                                                          |
| Ipilimumab                      | Melanoma                                                                                                                                                   |

tores de membrana, que desencadenan la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Algunos tumores son particularmente dependientes de este proceso enzimático.

- *Erlotinib*: inhibidor de la actividad tirosin kinasa del EGFR, indicado en cáncer de pulmón no microcítico y en cáncer de páncreas junto a quimioterapia. Se observó diarrea en el 60% de los pacientes<sup>27</sup> obligando en algunos casos a reducir la dosis. Si la diarrea es grave o persistente, aparecen náuseas y anorexia o los vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento debe ser interrumpido. En tratamiento concomitante con quimio o radioterapia, se produce una toxicidad sinérgica, limitante de la dosis en muchos estudios<sup>28</sup>. Existe riesgo de perforación intestinal y hemorragias gastrointestinales que —en caso de manifestarse— obligan a suspender el tratamiento. En secundarios a deshidratación grave se ha observado hipopotasemia y fallo renal<sup>29</sup>.
- *Gefitinib*: Mecanismo de acción similar al fármaco anterior, indicado en el cáncer de pulmón no microcítico. La diarrea es uno de los efectos más frecuentes, de similares características a la producida por erlotinib, aunque en menor porcentaje. Presentan de manera muy frecuente, anorexia, náuseas, vómitos y xerostomía, asociándose a otras reacciones de sequedad, principalmente cutáneas producidas por el fármaco<sup>30</sup>. A nivel renal es frecuente la proteinuria. Al igual que en el erlo-

tinib, la administración junto a quimio o radioterapia incrementa la toxicidad<sup>31</sup>.

- *Imatinib*: Indicado en el tratamiento de distintos tipos de leucemia con cromosoma Ph+, síndrome mielodisplásico, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Son frecuentes las náuseas, vómitos, anorexia, disgeusia y dolor abdominal. La diarrea aparece en el 30% de los pacientes pero suele ser de carácter leve<sup>32</sup>. Produce retención de líquidos con formación de edemas y ascitis. Existe un riesgo aunque de baja frecuencia de hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hiponatremia<sup>33</sup>. La hemorragia y úlceras digestivas (principalmente en pacientes diagnosticados de GIST), aftas orales, y alteración de la función renal, son otros de los efectos adversos observados con imatinib. Se han notificado casos de hipotiroidismo en tiroidectomizados en tratamiento sustitutivo con hormonas, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto de esta interacción, algunos autores sugieren que imatinib induce la glucuroniltransferasa, lo que incrementa el aclaramiento de las hormonas tiroideas, efecto que se acentúa en pacientes tiroidectomizados.
- *Dasatinib*: indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y en la leucemia linfoblástica aguda. Puede producir anorexia e hiperuricemia, y a nivel gastrointestinal, diarrea, vómitos y náuseas de forma muy frecuente<sup>34</sup>. Se han descrito hemorragia gastrointestinal principalmente en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento



previo con imatinib, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis) y dispepsia.

- **Sunitinib:** Inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Está indicado en el tratamiento de tumores malignos del GIST tras el fracaso La imatinib (por resistencia o intolerancia), en el CCR avanzado y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Los trastornos digestivos son muy frecuentes, aparecen en más del 10% de los pacientes: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, glosodinia ó estomatitis (30-40% de los pacientes)<sup>35</sup>. La disgeusia —al igual que con sorafenib, imatinib, o pazopanib— puede deberse a la excreción del fármaco en saliva, y éste cambio en el gusto puede permanecer tras el aclaramiento del fármaco por alteración de las glándulas salivales<sup>36</sup>. La diarrea es un efecto importante de todos los inhibidores del VEGFR, se presenta entre el 30 y el 79% de los pacientes, (3-17% de forma severa; grado 3-4). Otras reacciones adversas como hemorragia rectal, enfermedad del reflujo gastroesofágico y ulceración de la boca han sido descritas. La aparición de hipotiroidismo, como ocurría con imatinib es frecuente. Muy poco frecuente, pero relevante por su gravedad, es la aparición de perforación intestinal<sup>37</sup>.
- **Sorafenib:** inhibidor del VEGF. Es un fármaco antiangiogénico indicado en CCR avanzado y hepatocelular. La aparición de alteraciones electrolíticas en estos pacientes es muy frecuente, principalmente hipofosfatemia (35-45% de los pacientes) sin una etiología conocida, hipocalcemia (12-27%) e hipopotasemia (5-10%). Menos frecuentemente aparecen hiponatremia y deshidratación. Diarrea, náuseas y vómitos son los trastornos gastrointestinales más habituales, aunque también se presentan estomatitis, dispepsia y disfagia, y en ciertos casos se han descrito perforaciones intestinales que obligan a suprimir el trata-

miento. En relación con la función renal, puede aparecer insuficiencia renal y proteinuria<sup>38</sup>.

En los antiangiogénicos inhibidores de la tirosin kinasa como sorafenib, la incidencia de proteinuria de grado 3 o 4 es del 6,5% de los pacientes<sup>39</sup>. También puede aparecer sarcopenia en el tratamiento con sorafenib.

- **Lapatinib:** Inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR, indicado en pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2. El 40% de los pacientes presentan anorexia, náuseas, vómitos, y diarrea<sup>40</sup>. En el 50% de los casos en los que se produce diarrea, aparece durante los 6 primeros días de tratamiento, de forma moderada y autolimitada. En caso de diarrea severa, debemos interrumpir el tratamiento. Cuando el lapatinib se administra junto a quimioterapia oral, concretamente junto a capecitabina, se han descrito casos de dispepsia, estomatitis, estreñimiento y dolor abdominal<sup>41</sup>.
- **Pazopanib:** Inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y del VEGF. Es un fármaco antiangiogénico, indicado en pacientes con CCR y sarcoma de tejidos blandos. Los trastornos gastrointestinales aparecen de manera muy frecuente: diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, flatulencia y distensión abdominal. El 21% de los sujetos presenta disminución del apetito, y un 16% disgeusia. En menos del 10% de los casos se desarrolló hipotiroidismo, y las alteraciones electrolíticas fueron poco frecuentes (hipofosfatemia e hipomagnesemia)<sup>42</sup>. Se produjeron reacciones adversas graves en menos del 1% de los pacientes, como hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, rectal, bucal y esofágica, perforación del intestino grueso, fístula enterocutánea, hematemesis, hematoquecia, perforación de íleon, melenas y pancreatitis. También se produjo proteinuria en un 7% y edema en un 3% de los pacientes.

La figura 1 describe los distintos mecanismos de acción de los inhibidores de la tirosin kinasa.

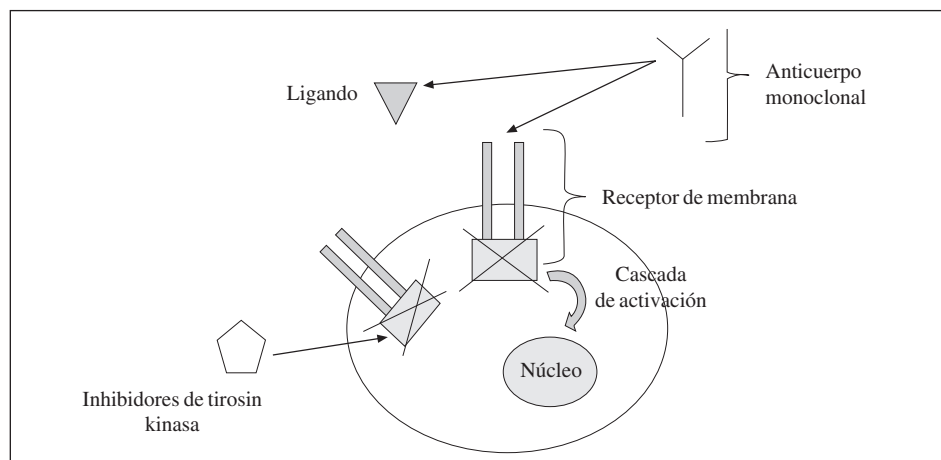


Fig. 1.—Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la tirosin kinasa en los receptores de membrana.

## Inhibidores del mTOR (receptor de rapamicina en mamíferos)

Los inhibidores del mTOR, son fármacos que se unen a proteínas intracelulares, formando un complejo que antagoniza al receptor mTOR (receptor de rapamicina, proteína esencial que regula la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular en mamíferos).

- *Temsirolimus*: inhibidor selectivo del mTOR. Indicado en el tratamiento del CCR y linfoma de células del manto. Puede causar intolerancia a la glucosa, hiperglucemia —tanto en diabéticos como en no diabéticos— y diabetes mellitus. Los efectos adversos más frecuentes son hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito e hipopotasemia. Entre los frecuentes están la deshidratación, hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperlipemia. Los trastornos gastrointestinales (por lo general de carácter leve) se manifiestan como náuseas, diarrea, estomatitis, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y más frecuentemente hemorragias gastrointestinales y gastritis. En el linfoma de células del manto predominan la disfagia, distensión abdominal y estomatitis aftosa<sup>43</sup>. La aparición de edemas y mucositis es muy frecuente. Lesiones severas en la mucosa oral han sido descritas en el 40% de los pacientes tratados con inhibidores de la mTOR<sup>23</sup>, y la disgeusia, también con everolimus.
- *Everolimus*: inhibidor selectivo de mTOR. Indicado en CCR avanzado, tumor neuroendocrino pancreático y cáncer de mama avanzado en combinación. Los efectos adversos que se presentaron

con mayor frecuencia en los estudios pivotaes son hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y anorexia. De manera frecuente apareció diabetes mellitus, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, deshidratación y disgeusia a nivel de Sistema Nervioso Central<sup>44</sup>. Los efectos adversos gastrointestinales fueron estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, vómitos y náuseas. Al igual que en el caso del temsirolimus, los efectos gastrointestinales severos son poco frecuentes como sequedad en la boca, dolor abdominal, dolor bucal, disfagia o/y dispepsia<sup>45</sup>.

La figura 2 muestra los mecanismos de acción de los Inhibidores de mTOR.

La tabla II resume los principales fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de Inhibidores de Tirosin kinasa e Inhibidores de mTOR, así como sus indicaciones autorizadas.

## Conclusiones

Como se ha reflejado en los puntos anteriores, los tratamientos biológicos tienen asociado un abigarrado cuadro de efectos metabólicos y nutricionales, a menudo coincidentes entre las diferentes familias. Actúan tanto sobre aparato digestivo, sistema endocrino, inmunitario y sistema nervioso central. En la tabla III se resume a modo de guía rápida los principales efectos con posible repercusión nutricional y metabólica, asociados a cada fármaco descrito. Se han separado, según interpretación de los autores, los efectos adversos en

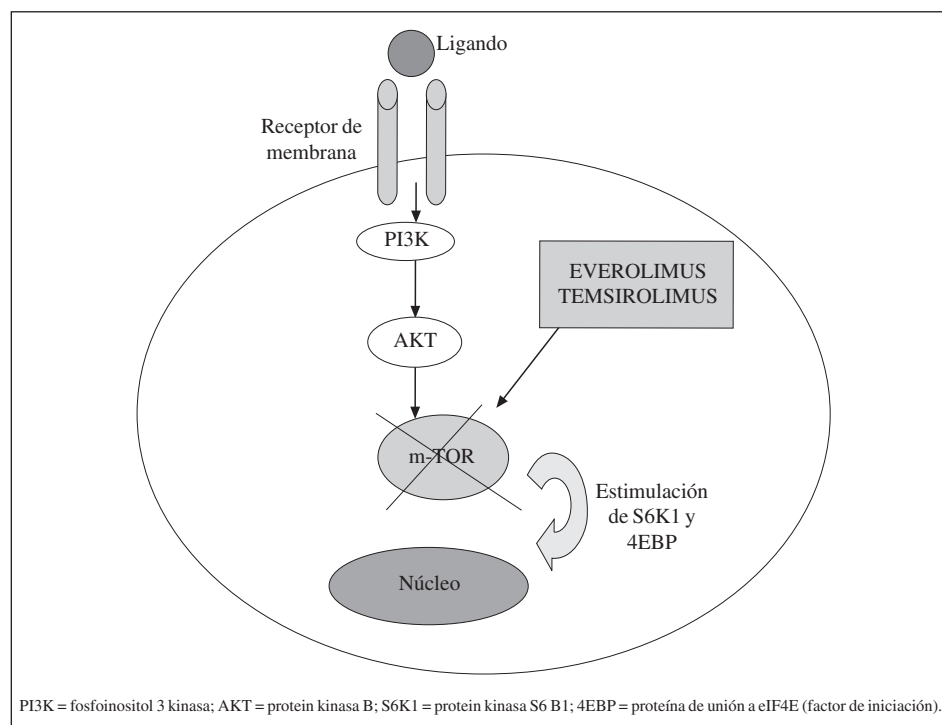


Fig. 2.—Mecanismos de acción de los inhibidores del mTOR antagonizando al receptor m-TOR.

**Tabla II**  
*Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de los inhibidores de tirosin kinasa y de los inhibidores del mTOR*

| <i>Inhibidores de tirosin kinasa</i> | <i>Indicaciones</i>                                          |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Dasatinib                            | Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda.     |
| Erlotinib                            | Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas          |
| Gefitinib                            | Cáncer de pulmón no microcítico                              |
| Imatinib                             | Tumor del estroma gastrointestinal, Síndrome mielodisplásico |
| Sunitinib                            | Leucemias (Ph+)                                              |
| Sorafenib                            | Tumores del estroma gastrointestinal, cáncer renal           |
| Lapatinib                            | Tumor neuroendocrino pancreático                             |
| Pazopanib                            | Cáncer de riñón, cáncer de hígado                            |
|                                      | Cáncer de mama                                               |
|                                      | Cáncer de riñón, Sarcoma                                     |
| <i>Inhibidores del mTOR</i>          | <i>Indicaciones</i>                                          |
| Temsirolimus                         | Cáncer de riñón, Linfoma de células del manto                |
| Everolimus                           | Cáncer de mama, cáncer neuroendocrino de páncreas            |
|                                      | Cáncer de riñón                                              |

**Tabla III**  
*Efectos nutricionales y metabólicos asociados más frecuentes según el tipo de tratamiento biológico*

| <i>Citoquinas</i>                    | <i>Efectos nutricionales asociados</i>                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Efectos metabólicos asociados</i>                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IFN alfa 2 A                         | 1,2,3                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hipocalcemia                                                                                                                                                                                               |
| IFN alfa 2 B                         | 1,2,3,4,7, mucositis                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |
| Interleukina 2                       | 1,2,3,4, mucositis, disfgia, dispepsia                                                                                                                                                                                                                                       | Hiper glucemia, hiperpotasemia, hipo o hipercalemia, DH                                                                                                                                                    |
| <i>Anticuerpos monoclonales</i>      | <i>Efectos nutricionales asociados</i>                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Efectos metabólicos asociados</i>                                                                                                                                                                       |
| Rituximab                            | 1,2,3,4,5, 6, 7, disfgia, estomatitis, dispepsia, perforación intestinal                                                                                                                                                                                                     | Hiper glucemia, aumento de LDH, hipocalcemia, edemas                                                                                                                                                       |
| Trastruzumab                         | 1,2, 3,4,5, pancreatitis, dispepsia, xerostomía                                                                                                                                                                                                                              | Edema periférico                                                                                                                                                                                           |
| Pertuzumab                           | 2,4,5,6, estomatitis y dispepsia                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                            |
| Cetuximab                            | Mucositis                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia                                                                                                                                                                |
| Bevacizumab                          | 2,4,5, 6, perforación intestinal, estomatitis, hemorragia rectal                                                                                                                                                                                                             | Proteinuria                                                                                                                                                                                                |
| Panitumumab                          | 2,4,5, estomatitis, hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico                                                                                                                                                                                    | Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiper glucemia, hipofosfatemia, DH                                                                                                                            |
| Ipilimumab                           | 1,2,4,5,6, hemorragia, enterocolitis o perforación GI y enfermedad por reflujo                                                                                                                                                                                               | DH, hipopotasemia, insuficiencia renal, hipotiroidismo                                                                                                                                                     |
| <i>Inhibidores de tirosin kinasa</i> | <i>Efectos nutricionales asociados</i>                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Efectos metabólicos asociados</i>                                                                                                                                                                       |
| Dasatinib                            | 1,2,4,5,mucositis, colitis, gastritis, hemorragia GI y dispepsia                                                                                                                                                                                                             | Hiperuricemia                                                                                                                                                                                              |
| Erlotinib                            | 4, perforación intestinal, hemorragia GI                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |
| Gefitinib                            | 1,2,4,5,xerostomía                                                                                                                                                                                                                                                           | Proteinuria                                                                                                                                                                                                |
| Imatinib                             | 1,2,4,5, 7, disgeusia , hemorragia, úlceras digestivas y aftas orales.                                                                                                                                                                                                       | Edemas, ascitis, hiperuricemia, hiper glucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de la función renal e hipotiroidismo en tiroidectomizados en tratamientos sustitutivos con hormonas |
| Sunitinib                            | 1,2,4,5, 7, mucositis, glosodinia, disgeusia, hemorragia rectal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, aftas bucales, perforación intestinal                                                                                                                                | Hipotiroidismo                                                                                                                                                                                             |
| Sorafenib                            | 2,4,5, mucositis, dispepsia, disfgia, perforación intestinal y sarcopenia                                                                                                                                                                                                    | Hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, DH, proteinuria, insuficiencia renal                                                                                                            |
| Lapatinib                            | 1,2,4,                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                            |
| Pazopanib                            | 1,2,4,5, 7, mucositis, dispepsia, flatulencia y distensión abdominal, disgeusia, hemorragia GI, retroperitoneal, rectal, bucal y esofágica; perforación del intestino grueso, fistula enterocutánea, hematemesis, hematoquecia, perforación de íleon,melenas y pancreatitis. | Proteinuria y edemas, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo                                                                                                                                       |
| Temsirolimus                         | 1,2,4,5,6,7, mucositis, hemorragias GI, gastritis, disfgia, disgeusia distensión abdominal, estomatitis aftosa                                                                                                                                                               | Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, DH, edemas                                                                                                         |
| Everolimus                           | 1, 2,4,5,7,mucositis, estomatitis, disfgia, dispepsia, xerostomía                                                                                                                                                                                                            | Hiper glucemia, Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, DH, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia                                                                                 |

1. Anorexia; 2. Náuseas; 3. Pérdida de Peso; 4. Diarrea; 5. Vómitos; 6. Estreñimiento; 7. Dolor abdominal; DH = Deshidratación, GI = Gastrointestinal.

nutricionales y metabólicos, siendo evidente que dicha división puede ser con frecuencia simbólica y arbitraria dado el solapamiento y la interconexión entre nutrición y metabolismo.

Las necesidades nutricionales en los pacientes oncológicos difieren en función del tipo de cáncer, el estadio de la enfermedad y de la terapia antineoplásica aplicada. Los efectos adversos a nivel nutricional y metabólico producidos, asociados a estos tratamientos representan un aspecto muy importante a tener en cuenta, ya que con frecuencia se efectúan en pacientes desnutridos o con riesgo de estarlo. La prevención de una situación de desgaste muscular y malnutrición tiene un gran interés clínico, debido al mal pronóstico que ello produce tanto en la supervivencia como en la respuesta del paciente. Con cada vez mayor asiduidad se les realiza una valoración y un diagnóstico nutricional teniendo en cuenta las complicaciones asociadas a las terapias clásicas (cirugía, quimioterapia y radioterapia). La incorporación de la terapia biológica al tratamiento del cáncer, ha mejorado el perfil de efectos adversos de la radioterapia y de la quimioterapia clásica en el paciente oncológico, puesto que constituyen un grupo de medicamentos con un mecanismo de acción más dirigido.

Existen recomendaciones y Guías de Sociedades Científicas (ESPEN<sup>8</sup>, ASPEN<sup>46</sup>) que ofrecen pautas para el adecuado soporte nutricional en función tanto del estado nutricional, como de si el paciente recibe quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, no hay ninguna recomendación, ni observación con respecto al tratamiento o a las necesidades específicas en pacientes tratados con terapia biológica.

Conociendo los efectos asociados a estos nuevos tratamientos farmacológicos puede monitorizarse la posible aparición de efectos adversos sobre el estado nutricional y alteraciones metabólicas, previniendo y tratando en su caso los déficits aparecidos. Asimismo, pueden proponerse en guías nutricionales en las que se adopten y valoren no sólo los objetivos y resultados biomédicos, sino como proponen Koller y cols<sup>47</sup>, un modelo de componentes múltiples en el que se incluyan también parámetros basados en la calidad de vida del paciente, razones económicas y criterios en la toma de decisiones médicas.

## Referencias

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. La Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota Descriptiva, Febrero 2013. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
3. Inagaki J, Rodríguez V, Bodegy GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer*, 1974; 33 (2): 568-73.
4. Belda-Iniesta C, de Castro Carpeño J, Casado Sáenz E, González Barón M. Malnutrición y enfermedad neoplásica. En *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. Ed. Bristol-Myers Squibb. 2004. pp. 35-42.
5. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazbeitia L, Carulla J, de las Peñas R y cols. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24 (5): 801-4.
6. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (5): 1084-104.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412-23.
8. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59.
9. Fearon K, Strasser F, D Anker S, Bosaeus I, Buera E y cols. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
10. Jeejeebhoy K.N. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: Overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012 (15); 3: 213-19.
11. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972; 8 (2): 149-54.
12. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 3): 10-6.
13. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985; 55 (1) Suppl.: 273-8.
14. Urruticoechea A. Sociedad Española de Oncología Médica. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan>.
15. Cajaraville LG, Carreras LMJ, Massó LJ, Tamés LMJ. Oncología. En Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP14.pdf>. 1171-1126.
16. Interferón alfa 2B. Ficha técnica del Medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
17. Ficha técnica de Rituximab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
18. Ficha técnica de Trastuzumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
19. Ficha técnica de Pertuzumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
20. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV y cols. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1594-600.
21. Ficha técnica de Cetuximab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
22. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47 (6): 441-8.
23. Batchelor T, Shih HA, Carter BS. Management of recurrent malignant gliomas. In UpToDate, 2013.
24. Ficha técnica de Bevacizumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en h <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.

- de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
25. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (8): 1381-9.
  26. Ficha técnica de Panitumumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  27. Krishnamurthi SS. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. In UptoDate, 2013. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  28. Messersmith WA, Laheru DA, Senzer NN y cols. Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): early termination due to increased toxicities. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (19): 6522-7.
  29. Ficha técnica Erlotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  30. Ficha técnica de gefitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  31. Czito BG, Willett CG, Bendell JC y cols. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 656-62.
  32. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1637-47.
  33. Ficha técnica de imatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  34. Ficha técnica Dasatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  35. Negrin RS, Bedard JF, Toljanic JA. Oral toxicity associated with chemotherapy. In UptoDate, 2013.
  36. Bergdahl M, Bergdahl J. Perceived taste disturbance in adults: prevalence and association with oral and psychological factors and medication. *Clin Oral Invest* 2002; 6 (3): 145-9.
  37. Ficha técnica de sunitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  38. Ficha técnica de sorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  39. Izzedine H, Massard C, Spano JP y cols. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46 (2): 439-48.
  40. Moy LB, Goss PE. apatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12 (7): 756-65.
  41. Ficha técnica de lapatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  42. Ficha técnica de pazopanib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  43. Ficha técnica temsirolimus. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  44. Ficha técnica everolimus. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
  45. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S y cols. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372 (9637): 449-56.
  46. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN JP Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 472-500.
  47. Koller M, Schütz T, Valentini L, Kopp I, Pichard C, Lochs H, for the Clinical Nutrition Guideline Group. Outcome models in clinical studies: Implications for designing and evaluating trials in clinical nutrition. *Clin Nutr* 2013; 32: 650-7.





Revisión

# Intestinal permeability measurements: general aspects and possible pitfalls

Tatiana Fiche Salles Teixeira<sup>1</sup>, Ana Paula Boroni Moreira<sup>1</sup>, Nilian Carla Silva Souza<sup>2</sup>, Rafael Frias<sup>3</sup>  
and Maria do Carmo Gouveia Peluzio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Health. Federal University of Viçosa. Brazil. <sup>2</sup>National Institute of Cancer. Rio de Janeiro. Brazil.  
<sup>3</sup>Central Animal Laboratory. University of Turku. Finland.

## Abstract

**Introduction:** Disturbances of the gut barrier function have been related to a variety of diseases, including intestinal and extra-intestinal diseases. The intestinal permeability tests are considered useful tools for evaluating disease severity and to follow-up patients after a therapeutic intervention and indirectly assess barrier function.

**Objective:** The aims of this review were to highlight the possible factors underlying higher intestinal permeability and the clinical conditions that have been associated with this in different age range; and also provide some insight into methodological aspects.

**Results and discussion:** Abnormal regulation of tight junction function is the main cause of altered intestinal barrier. The impaired barrier function results in higher permeation rates of administered probes through the intestinal mucosa. Lactulose and mannitol are one of the most commonly used probes. The innocuousness and easiness of intestinal permeability tests can be explored to expand the knowledge about the clinical situations in which intestinal barrier dysfunction can be an important feature. Many factors may influence the results of the test. Researchers and healthcare professionals should try to circumvent the possible pitfalls of the intestinal permeability tests to produce consistent evidences. The use of others markers of intestinal physiology may also contribute to understand the role of barrier function in different diseases.

(Nutr Hosp. 2014;29:269-281)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7076

Key words: *Intestinal permeability. Gut barrier. Lactulose. Mannitol.*

## MEDICIONES DE PERMEABILIDAD INTESTINAL: ASPECTOS GENERALES Y POSIBLES RIESGOS

### Resumen

**Introducción:** Alteraciones funcionales de la barrera intestinal se han relacionado con una variedad de enfermedades intestinales y también con enfermedades no intestinales. Las pruebas de permeabilidad intestinal son consideradas herramientas útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad para el posterior seguimiento de los pacientes después de una intervención terapéutica.

**Objetivo:** El objeto de esta revisión ha sido destacar los posibles factores que pueden estar asociados a una mayor permeabilidad intestinal y revisar condiciones clínicas que han sido asociadas en individuos de diferentes edades. También revisar ciertos aspectos metodológicos de las pruebas de permeabilidad intestinal.

**Resultados y discusión:** Las uniones estrechas entre los enterocitos son las principales estructuras encargadas de la regulación de la barrera intestinal. Una alteración de éstas, resulta en una deficiencia en la permeabilidad intestinal y una mayor penetración de las sustancias marcadoras de permeabilidad intestinal. La lactulosa y el manitol son las sustancias marcadoras más utilizadas. La inocuidad y facilidad de los test de permeabilidad han sido de ayuda para explorar y ampliar el conocimiento de muchas condiciones clínicas en las que la disfunción de la barrera intestinal ha sido un sello distintivo. Muchos factores pueden influir en los resultados de los test de permeabilidad. Sin embargo, los investigadores y los clínicos han de tratar de eludir los posibles inconvenientes de las pruebas de permeabilidad intestinal para poder producir evidencias más consistentes. El uso de otras sustancias marcadoras de la fisiología intestinal también puede contribuir a comprender mejor el papel de la barrera intestinal en diferentes enfermedades.

(Nutr Hosp. 2014;29:269-281)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7076

Palabras clave: *Permeabilidad intestinal. Barrera intestinal. Lactulosa. Manitol. Fisiología intestinal.*

**Correspondence:** Tatiana Fiche Salles Teixeira.  
Departamento de Nutrição e Saúde.  
Universidade Federal de Viçosa.  
Av. Ph. Rolfs. Campus Universitário.  
36570-000 Viçosa. Minas Gerais. Brasil.  
E-mail: tatfichee@hotmail.com

Recibido: 19-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 25-X-2013.  
Aceptado: 15-XI-2013.

## Abbreviations

BMI: body mass index.  
IP: intestinal permeability.  
GFR: glomerular filtration rate.  
L/M: lactulose/mannitol ratio.  
TJ: tight junctions.

## Introduction

The gastrointestinal tract has the complex task of absorbing nutrients while excluding the uptake of dietary antigens, luminal microbes and their products. The in-

testinal mucosa exhibit a selectively permeable barrier property, which supports this task. The histological organization of the gastrointestinal tract mucosa and the interaction between cellular (polarized epithelial cell membrane, tight junctions (TJ), lymphocytes) and extracellular components (mucin, unstirred layer of fluid)<sup>1-4</sup> are essential for the gut barrier function. Homeostasis of gut barrier function is critical for the ability of gastrointestinal tract to articulate aggressive reactions against enteric microbes while developing oral tolerance for food antigens and commensal bacteria<sup>5</sup>.

Disturbances of the gut barrier function have been related to a variety of clinical conditions in different age range (Tables I and II)<sup>2,6</sup>. The investigation of gut

**Table I**  
*Intestinal permeability markers for healthy and diseased infants, children and adolescents*

| Ref | Sample                                                                                                                                     | Volume, sugar and osmolarity<br>Urine collection (hours) and method                                  | % Excretion (mean $\pm$ SD or median [range])                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34  | 6 term (fed human milk)<br>21 preterm infants (4 fed human milk and 17 fed formula milk)<br>L/M: Term human milk: $0.18 \pm 0.19$          | 300 mg Lac and 60 mg MA dissolved in liquid diet or water<br>5h and GC vs HPLC                       | L/M: Term human milk: $0.18 \pm 0.19$<br>Pre term human milk: $0.20 \pm 0.16$<br>Pre term formula: $0.32 \pm 0.31$                                                                |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |
| 94  | 12 CMPSE (6m-2y)<br>28 AD (6m-15y)<br>39 H                                                                                                 | 10% MA and 65% Lac<br>0.1 g/kg BW for each sugar; 1,001 mosmol/L<br>5 h and GC                       | <b>Control</b><br>Lac: $0.37 \pm 0.18$<br>MA: $15.6 \pm 5.98$<br>L/M: $2.45 \pm 1.01$                                                                                             | <b>CMPSE</b><br>Lac: $0.39 \pm 0.14$<br>MA: $15.07 \pm 5.67$<br>L/M: $2.88 \pm 1.5$                                                                                                                 | <b>AD</b><br>Lac: $0.52 \pm 0.51^{\dagger}$<br>MA: $15.5 \pm 8.9$<br>L/M: $3.6 \pm 3.31^{\dagger}$ |
| 95  | 77 underweight<br>(44M and 33F, mean 13.1m)<br>17 H (11M and 6 F; mean 13.2m)                                                              | 400 mg Lac and 100 mg MA/3 ml<br>Dose 3 ml/kg BW<br>5 h and enzymatic                                | <b>Control</b><br>Lac: $0.44 (0.34-0.71)$<br>MA: $5 (3.87-8.71)$<br>L/M: $0.09 (0.05-0.12)$                                                                                       | <b>Underweight</b><br>Lac: $0.55 (0.35-0.88)$<br>MA: $3.89 (2.14-5.69)^{\dagger}$<br>L/M: $0.15 (0.09-0.26)^{\dagger}$                                                                              |                                                                                                    |
| 50  | 28 H (12M and 16F; mean 9y)<br>28 GSE (10M and 18F; mean 10y)                                                                              | 0.55 mL/kg<br>18.2 g LAC/100 mL and 18.2 g MA/100 mL<br>1,500 mosmol/L<br>5 h and GC                 | <b>Control</b><br>Lac: $0.28 \pm 0.04\%$<br>MA: $15.61 \pm 5.8\%$<br>L/M: $0.022 \pm 0.007$ (all $<0.035$ )                                                                       | <b>GSE</b><br>Lac: $0.73 \pm 0.5\%^{\dagger}$<br>MA: $8.72 \pm 3.5\%^{\dagger}$<br>L/M: $0.084 \pm 0.054^{\dagger}$ (all $>0.035$ )                                                                 |                                                                                                    |
| 96  | 49 infected (helminthiasis) (mean 7.2y)<br>95 H (mean 7.2y)                                                                                | 2 mL/kg<br>5 g/100 mL Lac and 2 g/100 mL MA<br>5 h and enzymatic                                     | <b>Control</b><br>L/M: $0.031 \pm 0.023$<br>L/M: $0.042 \pm 0.018^{\dagger}$                                                                                                      | <b>Infected</b><br>L/M: $0.042 \pm 0.018^{\dagger}$                                                                                                                                                 |                                                                                                    |
| 37  | 30 H (13M and 17F; mean 7.4 y)<br>10 ileocolitis Crohn's (mean 14.7y)<br>10 Celiac (mean 5.8y) with severe or active phase                 | 50-100 mL<br>5 or 10 g Lac and 2 or 5 g MA<br>(younger than 12 y had the lower dose)<br>6 h and HPLC | <b>Control</b><br>Lac: $0.33 \pm 0.13\%$<br>MA: $14.1 \pm 6.6\%$<br>L/M: $0.024 \pm 0.006$                                                                                        | <b>Crohn's</b><br>Lac: $2.25 \pm 2.1\%^{\dagger}$<br>MA: $11.91 \pm 7.95\%$<br>L/M: $0.2 \pm 0.08$                                                                                                  |                                                                                                    |
| 54  | 15 H (no diarrhea episode in last 2 wk)<br>15 Diarrhea (3 or more liquid stools in the last 24h)<br>Both groups age $<5$ y of both genders | 2 mL/kg<br>200 mg/mL Lac and 50 mg/mL MA<br>5 h and HPLC                                             | <b>Control</b><br>Lac $0.1183 \pm 0.0855\%$<br>L/M ratio: $0.0394 \pm 0.0235$                                                                                                     | <b>Diarrhea</b><br>Lac: $0.3029 \pm 0.2846\%^{\dagger}$<br>L/M ratio: $0.1404 \pm 0.1206^{\dagger}$                                                                                                 |                                                                                                    |
| 97  | 52 H (13 M and 39 F; 8.2 y)<br>93 FAB/IBS (28 M and 65 F; 8.5 y)<br>Participants 7-10 y                                                    | 125 mL<br>5 g/dL Lac; 1g/dL MA; 10 g/dL S; 1 g/dL SU<br>+ 240 mL water<br>3 h and HPLC               | <b>Control</b><br>Lac: $0.09 \pm 0.06$<br>MA: $7.6 \pm 4.7$<br>S: $0.02 \pm 0.03$<br>SU: $0.42 \pm 0.32$<br>L/M: $0.07 \pm 0.03$<br>S/L: $0.36 \pm 0.26$<br>SU/L: $0.81 \pm 0.43$ | <b>FAB/IBS</b><br>L: $0.10 \pm 0.08$<br>MA: $7.6 \pm 5.5$<br>S: $0.02 \pm 0.03$<br>SU: $0.44 \pm 0.42$<br>L/M: $0.06 \pm 0.03$<br>S/L: $0.59 \pm 0.50^{\dagger}$<br>SU/L: $1.01 \pm 0.67^{\dagger}$ |                                                                                                    |

M: men; F: female; H: healthy (control); AD: atopic dermatitis; BW: body weight; CMPSE: cow's milk-sensitive enteropathy; FAB/IBS: functional abdominal pain and irritable bowel syndrome; GC: gas chromatography; HPLC: high-performance liquid chromatography; Lac: Lactulose; LGSE: gluten sensitive enteropathy; L/M: lactulose/mannitol ratio; MA: mannitol; S: sucrose; SU: sucralose; S/L: sucrose/lactulose ratio; SU/L: sucralose/lactulose ratio.  $^{\dagger}p < 0.05$  compared to the control,  $^{\ddagger}p = 0.05$  compared to the control.

**Table II**  
*Intestinal permeability markers for healthy and diseased adults*

| Ref | Sample                                                                                                        | Volume, sugar and osmolarity<br>Urine or blood* collection (hours) and method      | % Excretion (mean $\pm$ SD or median [range])                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33  | 10 H (7M and 3F)<br>28 investigation for GSE<br>(16F and 12M)                                                 | 300 mL; 10 g Lac and 5 g MA<br>696 mmol/kg<br>5 h and HPLC                         | <b>Control</b><br>Lac: $0.15 \pm 0.09$<br>MA: $11.8 \pm 6.2$<br>L/M: $0.02 \pm 0.014$                         | <b>Normal biopsy</b><br>Lac: $0.27 \pm 0.13$<br>MA: $12.6 \pm 4.6$<br>L/M: $0.021 \pm 0.013$                           | <b>Abnormal biopsy</b><br>Lac: $0.65 \pm 0.26$<br>MA: $9.0 \pm 3.4$<br>L/M: $0.146 \pm 0.10^{\dagger}$             |
| 98  | 41 H (10M and 31 F; mean 29y)<br>20 FH (4M and 16F; mean 29y)<br>21 FA (6M and 15F; mean 29y)                 | 200 mL; 5 g Lac and 2 g MA<br>5 h and HPAEC-PAD                                    | <b>Control</b><br>L/M: $1.85 \pm 0.8$                                                                         | <b>FH</b><br>L/M: $5.34 \pm 4.26^{\dagger}$                                                                            | <b>FA</b><br>L/M: $6.17 \pm 6.07^{\dagger}$                                                                        |
| 99  | 30 mild pancreatitis<br>15 severe pancreatitis<br>26 H                                                        | 50 mL; 10g Lac and 5 g MA<br>5 h and enzymatic<br>50 mL; 10g Lac and 5 g MA        | <b>Control</b><br>L/M: $0.016 \pm 0.014$                                                                      | <b>Pancreatitis</b><br>Mild<br>L/M: $0.029 \pm 0.027^{\dagger}$                                                        | <b>Pancreatitis</b><br>Severe<br>L/M: $0.20 \pm 0.18^{\dagger}$                                                    |
| 35  | 12H (6M and 6F)<br>26 for PN (13 depleted and 10 non-depleted)                                                | 5 g X<br>6 h and GLC                                                               | <b>Control</b><br>Lac: $0.5 \pm 0.1$<br>MA: $19.2 \pm 2.6$<br>X: $29.9 \pm 1.8$                               | <b>Depleted</b><br>Lac: $2 \pm 0.5^{\dagger}$<br>MA: $12.9 \pm 3.5^{\dagger}$<br>X: $20.6 \pm 3.4^{\dagger}$           | <b>Non-depleted</b><br>Lac: $0.9 \pm 0.3^{\dagger}$<br>MA: $11.5 \pm 1.6^{\dagger}$<br>X: $18.1 \pm 4.2^{\dagger}$ |
| 100 | 15 F (27-60y)<br>Before and after pelvic external radiation                                                   | 100 mL; 18.2 g Lac and 18.2g MA<br>1,500 mosmol/l; 0.55 ml/kg BW<br>5 h and GC     | <b>Before</b><br>Lac: $0.4 \pm 0.3$<br>MA: $14.5 \pm 4.8$<br>L/M: $0.03 \pm 0.019$                            | <b>After</b><br>Lac: $0.7 \pm 0.6^{\dagger}$<br>MA: $11.8 \pm 4.4$<br>L/M: $0.064 \pm 0.062^{\dagger}$                 |                                                                                                                    |
| 101 | 46 type I diabetic<br>(28 M and 18F; mean 15.8y)<br>23 H<br>(11 M and 12 F; mean 27.9y)                       | 150 mL; 5 g Lac and 2 g MA<br>375 mOsm/L<br>5 h and HPAEC-PAD<br>5 h and HPAEC-PAD | <b>Control</b><br>Lac: $0.26 (0.07-1.14)$<br>MA: $18.8 (5.0-47.5)$<br>L/M: $0.014 (0.004-0.027)$              | <b>Diabetic</b><br>Lac: $0.55 (0.03-5.52)^{\dagger}$<br>MA: $17.3 (0.85-86.9)$<br>L/M: $0.038 (0.005-0.176)^{\dagger}$ |                                                                                                                    |
| 102 | 36 type I diabetic<br>56 relatives of diabetic<br>43 H                                                        | 150 mL; 5 g Lac and 2 g MA<br>5 h and HPAEC-PAD<br>150 mL; 5g Lac and 2 g MA       | <b>Control</b><br>Lac: $0.48 \pm 0.12$<br>MA: $23.2 \pm 3.36$<br>L/M: $0.017 \pm 0.0018$                      | <b>Diabetic</b><br>Lac: $0.79 \pm 0.11^{\dagger}$<br>MA: $21.2 \pm 2.22$<br>L/M: $0.037 \pm 0.003^{\dagger}$           | <b>Relatives</b><br>Lac: $0.63 \pm 0.14^{\dagger}$<br>MA: $24.7 \pm 3.2$<br>L/M: $0.025 \pm 0.01^{\dagger}$        |
| 103 | 22 H (11M and 11F; 62y)<br>22 CHF (18M and 4F; 67y)                                                           | 100 mL water; 5 g SU; 10 g Lac;<br>5 g MA and 20 g S<br>5 h and HPLC               | <b>Control</b><br>L/M: $0.017 \pm 0.001$<br>SU: $0.20 \pm 0.06$<br>X: $37.4 \pm 1.4$                          | <b>CHF</b><br>L/M: $0.023 \pm 0.001^{\dagger}$<br>SU: $0.62 \pm 0.17^{\dagger}$<br>X: $26.7 \pm 3.0^{\dagger}$         |                                                                                                                    |
| 104 | 57 H (mean 40y)<br>40 FM (8M and 32 F; 48y)<br>17 CRPS (4M and 13 F; 43y)                                     | 100 mL; 20 g S; 10 g Lac and<br>5 g MA<br>5 h and HPLC                             | <b>Control</b><br>S: $0.19 \pm 0.075$<br>L/M: $0.0155 \pm 0.006$                                              | <b>FM</b><br>S: $0.22 \pm 0.2^{\dagger}$<br>L/M: $0.025 \pm 0.012^{\dagger}$                                           | <b>CRPS</b><br>S: $0.29 \pm 0.27^{\dagger}$<br>L/M: $0.026 \pm 0.020^{\dagger}$                                    |
| 105 | 20 H (control I)<br>10 nonalcoholic (control II)<br>10 alcoholic NLD<br>10 alcoholic LD<br>10 nonalcoholic LD | 150 mL; 7.5 g Lac; 2g MA and<br>40 g S<br>5 h and GC                               | <b>Control I</b><br>Lac: $0.17 (0.03-0.49)$<br>MA: $16 (3-72)$<br>S: $0.03 (0.005-0.09)$                      | <b>Alcoholid NLD</b><br>Lac: $0.17 (0.05-0.55)$<br>MA: $12 (7-27)$<br>S: $0.11 (0.02-0.4)$                             | <b>Non-alcoholic LD</b><br>Lac: $0.17 (0.05-0.8)$<br>MA: $13 (2-34)$<br>S: $0.05 (0.01-0.15)$                      |
|     |                                                                                                               |                                                                                    | <b>Control II</b><br>Lac: $0.08 (0.02-0.02)$<br>MA: $4 (0.6-14)$<br>S: $0.02 (0.006-0.05)^{\dagger}$          | <b>Alcoholic LD</b><br>Lac: $3.8 (0.03-10)^{\dagger}$<br>MA: $5 (2-9.5)$<br>S: $1 (0.04-2.1)^{\dagger}$                |                                                                                                                    |
| 68  | 12 H (4M and 8F)<br>6 steatosis (3M and 3F)<br>10 NASH (6M and 4F)                                            | 1 g SU; 7.5g Lac; 40 g S and 2 g MA<br>5 h and CG                                  | <b>Control</b><br>Lac: $0.07 \pm 0.05$<br>MA: $10.7 \pm 9.1$<br>L/M: $0.007 \pm 0.003$<br>SU: $2.49 \pm 1.34$ | <b>Steatosis</b><br>Lac: $0.23 \pm 0.15$<br>MA: $15.0 \pm 4.9$<br>L/M: $0.015 \pm 0.008$<br>SU: $3.07 \pm 0.87$        | <b>NASH</b><br>Lac: $0.14 \pm 0.12$<br>MA: $18.5 \pm 12.1$<br>L/M: $0.020 \pm 0.035$<br>SU: $2.79 \pm 1.55$        |
| 106 | 134 H (40 M and 94 F)<br>43 chronic hepatitis<br>40 cirrhosis                                                 | 150 mL<br>5 g Lac and 2 g MA<br>5 h and HPAEC                                      | <b>Control</b><br>L/M: $0.016 \pm 0.014$                                                                      | <b>CLD</b><br>Hepatitis: L/M: $0.037 \pm 0.04^{\dagger}$<br>Cirrhotics: L/M: $0.056 \pm 0.08^{\dagger}$                |                                                                                                                    |
| 107 | 11 H (7M and 4 F)<br>32 cirrhosis + SAI (26 M and 8F)                                                         | 100 mL<br>10 g Lac and 5 g MA<br>6 h and HPLC                                      | <b>Control</b><br>Lac: $0.001 \pm 0.0001$<br>MA: $0.0838 \pm 0.007$<br>L/M: $0.0209 \pm 0.0009$               | <b>Cirrhosis</b><br>Lac: $0.007 \pm 0.0004^{\dagger}$<br>MA: $0.074 \pm 0.004$<br>L/M: $0.1003 \pm 0.003^{\dagger}$    |                                                                                                                    |

**Table II (cont.)**  
*Intestinal permeability markers for healthy and diseased adults*

| Ref | Sample                                                                                                                                                 | Volume, sugar and osmolarity<br>Urine or blood* collection (hours) and method | % Excretion (mean $\pm$ SD or median [range])                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33  | 10 H (7 M and 3 F)<br>28 investigation for GSE<br>(16 F and 12 M)                                                                                      | 300 mL; 10 g Lac and 5 g MA<br>696 mmol/kg<br>5 h and HPLC                    | <b>Control</b><br>Lac: $0.15 \pm 0.09$<br>MA: $11.8 \pm 6.2$<br>L/M: $0.02 \pm 0.014$                                            | <b>Normal biopsy</b><br>Lac: $0.27 \pm 0.13$<br>MA: $12.6 \pm 4.6$<br>L/M: $0.021 \pm 0.013$                                                               | <b>Abnormal biopsy</b><br>Lac: $0.65 \pm 0.26$<br>MA: $9.0 \pm 3.4$<br>L/M: $0.146 \pm 0.10^{\dagger}$                   |
| 108 | 54 diarrhea-IBS<br>22 H                                                                                                                                | 100 mL<br>5 g Lac and 2 g MA; 24 h                                            | <b>Control</b><br>All had L/M < 0.07                                                                                             | <b>IBS</b><br>39% had L/M $\geq 0.07$                                                                                                                      |                                                                                                                          |
| 32  | 6 (3 M, 3 F) H<br>6 (2 M, 4 F) Celiac                                                                                                                  | 50 mL<br>10 g Lac and 2.5 g MA<br>1070 mOsm<br>30, 60, 90, 120* and HPLC      | <b>Control</b><br>Lac (1h): $0.125 (0.11-0.15)$<br>MA (1 h): $0.156 (0.15-0.19)$<br>L/M: $0.039 (0.028-0.043)$                   | <b>Celiac</b><br>Lac (1 h): $0.56 (0.29-0.94)^{\dagger}$<br>MA (1h): $0.06 (0.018-0.9)^{\dagger}$<br>L/M: $0.42 (0.15-8.3)^{\dagger}$                      |                                                                                                                          |
| 109 | 30 H (13 M, 17 F, mean 37 y)<br>18 Dermatitis herpetiformis<br>(9 M, 9 F, mean 38 y)<br>30 Celiac (12 M, 18 F, mean 36 y)                              | 450 mL<br>5 g Lac and 2 g MA<br>5 h and HPLC                                  | <b>Control</b><br>L/M: $0.017 \pm 0.0007$                                                                                        | <b>Celiac</b><br>L/M: $0.073 \pm 0.017^{\dagger}$                                                                                                          | <b>Dermatitis</b><br>L/M: $0.082 \pm 0.01^{3†}$                                                                          |
| 110 | 11 H<br>22 Celiac (11 M and 11 F; mean 41 y)<br>(1 y after a gluten free diet)                                                                         | 120 mL<br>6 g Lac and 3 g MA<br>6 h and HPLC                                  | <b>Control</b><br>Lac: $2.75 \pm 1.71$<br>MA: $22.56 \pm 3.32$<br>L/M: $0.12 \pm 0.07$                                           | <b>Celiac AGA+</b><br>Lac: $10.27 \pm 3.37^{\dagger}$<br>MA: $10.18 \pm 3.82^{\dagger}$<br>L/M: $1.02 \pm 0.46^{\dagger}$                                  | <b>Celiac AGA-</b><br>Lac: $3.79 \pm 1.46^{\dagger}$<br>MA: $11.12 \pm 5.64^{\dagger}$<br>L/M: $0.39 \pm 0.11^{\dagger}$ |
| 21  | 15 H (8 M, 7 F; mean 36 y)<br>22 Celiac > 1 y GD<br>(11 M and 11 F; mean 41 y)<br>31 Crohn (18 M and 20 F; mean 37 y)                                  | 120 mL<br>6 g Lac and 3 g MA<br>6 h and HPLC                                  | <b>Control</b><br>Lac: $0.07 (0.05-0.28)$<br>MA: $21 (18.3-28)$<br>L/M: $0.003 (0.002-0.013)$                                    | <b>Celiac</b><br>Lac: $0.15 (0.04-0.85)^{\dagger}$<br>MA: $10.9 (3.3-19.5)^{\dagger}$<br>L/M: $0.013 (0.005-0.07)^{\dagger}$                               | <b>Crohn</b><br>Lac: $0.42 (0.15-0.99)^{\dagger}$<br>MA: $21 (13.5-29.5)$<br>L/M: $0.021 (0.07-0.046)^{\dagger}$         |
| 111 | 64 H (31 M and 33 F; mean 40 y)<br>23 Crohn s disease (13 M and 10F; 43y)<br>and 28 H first degree relatives of<br>Crohn s patients (14M and 14F; 62y) | 50 mL<br>10 g Lac and 5 g MA<br>1300 mOsm/L<br>6 h and enzymatic              | <b>Controls</b><br>Lac: $0.313 (0.047-1.240)$<br>MA: $26.83 (16.9-50)$                                                           | <b>Crohn</b><br>Lac: $0.418 (0.03-1.5)^{\dagger}$<br>MA: $8.27 (4.1-36)^{\dagger}$                                                                         | <b>First degree relatives</b><br>Lac: $0.27 (0.012-3.56)^{\dagger}$<br>MA: $9.54 (3.2-28)^{\dagger}$                     |
| 112 | 22 H<br>125 Crohn (66M and 59 F; median 36y)                                                                                                           | 100 mL<br>5 g Lac; 2 g MA and 5 g X<br>6 h and enzymatic                      | <b>Control</b><br>Lac: $0.293 (0.0089-0.665)$<br>MA: $14.2 (4.95-30.8)$<br>L/M: $0.0164 (0.0018-0.0548)$<br>X: $1.89 (0.8-4.73)$ | <b>Crohn</b><br>Lac: $0.326 (0.0204-2.76)^{\dagger}$<br>MA: $12.5 (1.43-43.75)$<br>L/M: $0.027 (0.0029-0.279)^{\dagger}$<br>X: $1.45 (0.32-4.5)^{\dagger}$ |                                                                                                                          |
| 61  | 20 HF<br>20 OB F                                                                                                                                       | 120 mL<br>6.25 g Lac and 3 g MA<br>5 h, GC                                    | <b>Control</b><br>Lac: $0.247 \pm 0.087$<br>MA: $17.32 \pm 7.31$<br>L/M: $0.0144 \pm 0.006$                                      | <b>Obese</b><br>Lac: $0.418 \pm 0.267^{\dagger}$<br>MA: $21.86 \pm 7.77$<br>L/M: $0.018 \pm 0.008$                                                         |                                                                                                                          |

M: men; F: female; H: healthy (control); Lac: Lactulose; MA: mannitol; L/M: lactulose/mannitol ratio; S: sucrose; SU: sucralose; X: xylose; S/M: sucrose/mannitol ratio; BW: body weight; GC: gas chromatography; HPLC: high-performance liquid chromatography; HPAEC-PAD: High-performance anion exchange chromatography coupled with pulsed amperometric detection; CCGC: capillary column gas chromatography; PCGC: packed column gas chromatography; AGA: anti-gliadin antibody; CRPS: complex regional pain syndrome; CHF: Chronic heart failure; FA: food-allergy IgE-mediated; FH: food hypersensitivity non-IgE mediated; FM: fibromyalgia; GSE: gluten sensitive enteropathy; IBS: Irritable Bowel Syndrome; LD: with liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; NLD: with no liver disease; OB: obese; PN: parenteral nutrition; SAI: spontaneous ascitic fluid infection.  $^{\dagger}p < 0.05$  disease vs healthy;  $^{\ddagger}p < 0.025$  controls vs relatives.

barrier dysfunction and other intestinal abnormalities (such as polyps, tumors) can be done through methods such as collection of a biopsy sample using surgical and/or endoscopic procedures. However, these procedures are invasive, often inconvenient to the patient and usually imply high healthcare costs<sup>7</sup>. This has led to the development of alternative methods to assess gut barrier function while preventing patients from undergoing such kind of invasive methods.

Intestinal permeability (IP) tests represent one alternative method. The concept of intestinal epithelial barrier function is tightly related to the concept of perme-

ability, which is the property of the membrane to allow non-mediated solute diffusion<sup>8,9</sup>. When the barrier is intact, the permeability of substances is highly selective and controlled. Disturbances in gut barrier function can affect the control of permeating substances<sup>9,10</sup>. Based on these principles the oral administration of specific probes has been commonly used to indirectly assess gut barrier dysfunction and measure IP. These probes are subsequently quantified in blood or more frequently in urine<sup>11</sup>. In a simplistic way, injuries in the intestinal mucosa can impair its barrier function. The impaired barrier function results in higher permeation rate

of probes and intact proteins through the intestinal mucosa<sup>12,13</sup>.

Intestinal permeability tests are not widely used in clinical practice. Their use has been usually restricted for scientific purposes. However, evaluation of IP can be a useful tool in screening for small intestinal disease, in assessing the response in the follow-up period after a therapeutic intervention and in predicting the prognosis, especially in celiac disease<sup>14,15</sup>. The majority of probes used have been shown to be non-toxic to patients and relatively easy to quantify. These characteristics can be explored by medical professionals to expand the knowledge about the clinical situations in which intestinal barrier dysfunction can be an important feature.

In this context, the aims of this review were to highlight the possible factors underlying higher IP and the clinical conditions that have been associated with this in different age range; and also provide some insight into methodological aspects to be considered in future studies.

## Methods

Medline/Pubmed, Scielo and Lilacs were used to search for articles accomplishing the following terms (alone or associated): intestinal or gut permeability, intestinal or gut barrier, lactulose, mannitol, tight junctions. Review and original articles were selected and read critically.

## Factors underlying increased intestinal permeability

The intestinal epithelium is a single layer of columnar epithelial cells that separates the intestinal lumen from the underlying lamina propria. It is believed that there are two routes for substances permeation through the intestinal epithelial cells: transcellular (across the cells, both by active and passive processes), and paracellular (between adjacent cells, by a passive process)<sup>16,17</sup>. The epithelial cells are tightly bound together by intercellular junctional complexes. They are formed by TJ, gap junctions, adherens junctions and desmosomes. The space between cells is called paracellular space. The permeability of molecules through this space is under control of the junctional complexes, which are crucial for the integrity of the epithelial barrier<sup>17</sup>.

Tight junctions are complex structures comprising over 50 types of proteins (claudin, occludin, zonulin, junctional adhesion molecules). They form a continuous, circumferential seal around cells through the interaction with the perijunctional acto-myosin ring of epithelial cells<sup>17</sup>. It has been observed that TJ have a central role in processes that regulate epithelial proliferation and differentiation<sup>18</sup>.

Regulation of the assembly, disassembly and maintenance of TJ structure is influenced by various physio-

logical and pathological stimuli. The knowledge of how TJ are modified in response to signals that alter their functional properties is of great importance in the context of diseases associated with altered IP<sup>16,19-21</sup>. Experimental studies using animal and cell culture models or human studies have shown that deregulated TJ are the main cause of altered intestinal barrier. This alteration can be induced by endogenous and exogenous factors (Table III).

Recently, it has been demonstrated that increased IP can occur due to discontinuities in the epithelial cell layer in the gut. These discontinuities are called gaps and have been identified in the mouse and humans. They are formed when epithelial cells leave the epithelium. These gaps have the diameter of an epithelial cell and are devoid of cellular contents, but filled with an unknown substance that maintains local barrier function. The rate at which cells leave may have implications for the permeability of the epithelium as a unit. The processes that control the rate of cell egress have not been well defined. This mechanism of increased permeability may be important in human diseases<sup>22,23</sup>.

As summarized by Teshima and Meddings<sup>22</sup> "simply measuring an increase in permeability provides no information to the physician about the mechanisms underlying the abnormality. However, an understanding of these mechanisms may prove valuable in designing interventions". Thus the main causes of increased IP that should guide the development of efficacious intervention are: genetic alterations of TJ proteins, abnormal microbiota, abnormal regulation of TJ function (increased zonulin release), mucosal inflammation and abnormal epithelial dynamics<sup>22</sup>.

## General aspects of intestinal permeability tests

Intestinal permeability tests are based on probes of different molecular weight, which determines the route of permeation (Table IV). Smaller molecules usually permeate through membrane pores. They are expected to be present in urine in higher proportion (10 to 30% of an orally ingested dose)<sup>24</sup>. Less than 1% of higher molecular weight molecules are expected to be recovered in urine after an oral dose<sup>25</sup>. These molecules need to cross the barrier through the paracellular route, which is more tightly regulated by protein complexes.

The choice of probes depends on the intention of what part of intestine is meant to be assessed. Usually, recovery of sucrose in the urine reflects gastroduodenal permeability<sup>26</sup>, since sucrose is rapidly hydrolyzed by sucrase-isomaltase upon entering the duodenum and reflects absorption only in the most proximal portion of the gut<sup>27</sup>. Lactulose and mannitol, which are one of the most commonly used probes, are destroyed in the caecum and provide information regarding the small intestinal epithelium<sup>16</sup>. Sucralose is an artificial sweetener with similar molecular weight of lactulose and is resis-



**Table III**  
*Factors that influence tight junctions assembly*

| <i>Endogenous or exogenous factors</i>                                        | <i>Evidences from human, animal or cell culture models</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genetic susceptibility</b>                                                 | 10-25% of first-degree relatives of inflammatory bowel disease patients have increased IP in the absence of clinical symptoms <sup>45-47</sup> . Divergent study can be found <sup>111</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gender</b>                                                                 | Oestrogen receptors are expressed in intestinal epithelial cells. Oestradiol regulates epithelium formation, occludin and junctional adhesion molecule expression <sup>113</sup> . Female rats are more resistant to intestinal injury induced by hypoxia and/or acidosis. The administration of estradiol or blockade of the testosterone receptor in male rats mitigates the gender differences found for histomorphological changes <sup>114</sup> . It was found differences in the recovery of sugar probes with aging just in females <sup>30</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Cytokines (TNF-<math>\alpha</math> and interferon-<math>\gamma</math>)</b> | Inflammatory cytokines disrupt TJ structure through inductions of changes on lipid composition and fatty acyl substitutions of phospholipids in membrane microdomains of TJ <sup>115</sup> . They also modulate myosin II regulatory light chain (MLC) phosphorylation through MLC kinase upregulation <sup>116</sup> , which is involved in barrier function. TNF- $\alpha$ caused occludin depletion in Caco-2 intestinal epithelial monolayers through a progressive decrease in occludin mRNA level <sup>117</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Recruitment of immune cells</b>                                            | Th2 cell responses contribute to gastrointestinal inflammation and dysfunction. Intestinal mastocytosis predispose to increased IP and food allergy <sup>118</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Microbial-host interaction</b>                                             | Small intestinal bacterial overgrowth has been detected in diseases related to altered IP. <sup>119</sup> Probiotic bacteria can reduce IP <sup>120</sup> ; they increase TJ resistance and reduce cellular permeability <sup>121-122</sup> through influence on cytoskeleton organization <sup>123</sup> and cytokine production <sup>124</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Alcohol consumption</b>                                                    | Acetaldehyde accumulation and induction of nitric oxide production contributes to increased tyrosine phosphorylation of TJ and adherens junction proteins and damaged microtubules cytoskeleton, which in turn increase IP <sup>40</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</b>                                  | Exert detergent properties on phospholipids membrane causing direct damage on epithelial surface; uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation reduce ATP availability, which is necessary for actin-miosin ATP-dependent complexes of intercellular junctions <sup>38</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Enteric pathogens</b>                                                      | <i>Clostridium difficile</i> , enteropathogenic <i>Escherichia coli</i> ; <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Vibrio cholera</i> may activate inflammatory cascade in epithelial cells; directly modify TJ proteins and perijunctional actomyosin ring; induce fluid and electrolyte secretion <sup>49,125</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nutrients</b>                                                              | <i>Retinoic acid</i> : Metabolic depletion of retinoic acid in cells, alters expression of genes related to TJ modulation <sup>126</sup> .<br><i>Zinc</i> : Supplementation reduces lactulose excretion <sup>127,128</sup> . Activation of the zinc finger transcription factor (Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ ) is essential for enterocyte differentiation and regulation of TJ proteins <sup>129</sup> .<br><i>Polyunsaturated fatty acids</i> (particularly w-3): Stimulate intestinal cells differentiation and maturation, improves TJ formation through their proteins redistribution and reduction of TNF- $\alpha$ effect <sup>130,131</sup> .<br><i>Vitamin D</i> : Critical for preserving junctional complexes integrity and renew epithelial ability <sup>132</sup> .<br><i>Magnesium</i> : its deficiency has been shown to reduce cecal content of bifidobacteria and to lower expression of TJ proteins (occludin and zonulin) <sup>133</sup> . |
| <b>Stress</b>                                                                 | Modify and redistribute TJ transmembrane protein occludin and the plaque protein zonula occludens-1 <sup>134</sup> and alter epithelial cell turn-over <sup>135</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>High fat diet</b>                                                          | It reduces TJ protein expression in the small intestine <sup>136</sup> . It may alter the bile acid metabolism, which in turn would increase IP <sup>137</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Polyamines</b>                                                             | Spermine may loosen the TJ of the epithelium increasing the intestinal absorption of drugs via a paracellular route <sup>138</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

TNF: Tumor necrose factor; IP: intestinal permeability; TJ: tight junctions.

tant to bacterial fermentation<sup>28</sup>. It spends most of a 24 hour exposure period in the large intestine<sup>16</sup>. Therefore, sucralose has been suggested as better suitable sugar for whole gut permeability assessment<sup>29</sup>.

An inconvenience of IP tests is the prolonged period of urine collection, usually 5 to 6 hours. The introduction of sucralose into permeability measurements might extend the test period up to 24 hours,

**Table IV**  
*Frequently used probed for assessment  
of intestinal permeability*

| <i>Lower molecular weight<br/>(Molecular weight &lt; 200 Da)</i> | <i>Higher molecular weight<br/>(Molecular weight &gt; 300 Da)</i>        |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| D-mannitol                                                       | Lactulose                                                                |
| L-rhamnose                                                       | Lactose                                                                  |
| L-arabinose                                                      | Sucrose                                                                  |
|                                                                  | Cellobiose                                                               |
|                                                                  | Sucralose                                                                |
|                                                                  | PEGs (polyethylene glycols)                                              |
|                                                                  | Raffinose                                                                |
|                                                                  | <sup>51</sup> CrEDTA (51)Cr-labelled<br>ethylenediaminetetraacetic acid) |
|                                                                  | <sup>99</sup> Tc-DTPA (99m Tc diethylenetriamine<br>pentaacetate)        |
|                                                                  | Iohexol                                                                  |
|                                                                  | Other contrast media (iodixanol, etc.)                                   |

Source: Travis and Menzies<sup>48</sup>, Frias et al<sup>139</sup> and Andersen et al<sup>140</sup>.

making it less convenient in clinical practice. McOmber and co-workers recommend re-examining the usual 5 to 6 hours collection times to compare healthy individuals to those with abnormal permeability, because this period of time might not include the point of maximal urinary recovery. They studied the recovery of sucrose, lactulose, mannitol and sucralose over a 24 hours period in healthy adults and children<sup>30</sup>. It was suggested that by using different collection periods greater differences may be seen between groups with less inter-individual variation: 4 to 6 hours for sucrose, 13 to 15 hours for lactulose, mannitol and sucralose. If sucralose/lactulose ratio is to be measured, collection time might be extended to 16 to 18 hours<sup>30</sup>. However, Akram and co-workers<sup>31</sup> have compared different urine times collection and their results suggest that the use of Lactulose/Mannitol (L/M) ratio to assess IP could be simplified by shortening the time of urine collection<sup>31</sup>. The reduction of the time can also be achieved by measuring the probes in blood 60-90 min post-ingestion of solution<sup>32,33</sup>. More studies are needed to confirm that prolonged time collection is not needed.

The calculation of the ratio between sugar probes used (such as L/M) is considered a good marker of

small intestinal permeation<sup>9</sup>. It is meant to circumvent confounding factors as inter-individual variation of gastric emptying, intestinal transit and transport, blood distribution and renal clearance<sup>34</sup>.

In general, the integrity of intestinal barrier function is dependent on healthy epithelial cells and on the proper functioning of the paracellular route<sup>9</sup>. Theoretically, an increase in the sugar probes ratio –for example L/M ratio– would indicate altered IP. This alteration may reflect a decrease in smaller probes (e.g. mannitol) absorption and/or an increase in the absorption of higher weight probes (e.g. lactulose). Decreased small weight probes absorption can be the result of a diminished absorptive area. Increased permeation of higher weight probes may be due to a facilitated diffusion of this marker into the crypt region as a consequence of decreased villous height or TJ loosening<sup>35</sup>.

The results of IP tests are usually expressed as percentage of excretion of probes (Table V). Other units can be also found (mg/mL, mmol/L, mg)<sup>11,31,32,36,37</sup>.

### Possible pitfalls in intestinal permeability tests

Many factors may influence the results of the test, as shown in table III. Thus, possible pitfalls for the IP tests may be circumvent by researchers or healthcare professionals when considering some details.

Previous orientation of individuals to avoid –few days before the test– the use of non-steroidal inflammatory drug<sup>38,39</sup>, acute alcohol ingestion<sup>32,40,41</sup>, psychological and physical stressful situations<sup>42-44</sup> should be given as part of the protocol. Considering that some genetic background may exert negative influence on barrier function, family history of inflammatory bowel diseases should be considered before inclusion of patients in a study. Regarding the personal medical history some clinical factors influencing IP such as food allergy, human immunodeficiency virus, diabetes, starvation, iron deficiency, diarrhea, viral gastroenteritis, smoking<sup>45-48</sup> should be an exclusion criteria, except if this is the topic under investigation. Additionally, search for evidence of endoparasite infection in the stools should be ideally performed before inclusion of individuals in the study<sup>49</sup>.

Usually, all tests are performed under overnight fast (8 to 10 hours). Few authors mention the instruction of indi-

**Table V**  
*Calculation of percentage of sugar probes excretion (e.g.: lactulose and mannitol)*

| <i>% Lactulose excretion</i>                                                                   | <i>% Mannitol excretion</i>                                                                 | <i>Lactulose/Mannitol ratio</i>                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>Lactulose excreted (mg) =<br/>mg/L lactulose × L urine</i>                                  | <i>Mannitol excreted (mg) =<br/>mg/L mannitol × L urine</i>                                 | <i>L/M = % of lactulose excretion /<br/>% of mannitol excretion</i> |
| <i>% of lactulose excretion =<br/>(mg lactulose excreted/<br/>mg lactulose consumed) × 100</i> | <i>% of mannitol excretion =<br/>(mg mannitol excreted/<br/>mg mannitol consumed) × 100</i> |                                                                     |

**Table VI**  
*Possible dietary sources of the main sugar probes (lactulose, mannitol and sucralose)*

| <i>% Lactulose (4-O-b-D-galactopyranosyl-D-fructose)</i>                                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Mannitol</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <i>Sucralose</i>                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Prebiotic food additive (infant formulas and healthy foods) <sup>141</sup> . Lactulose is not present as such in nature but it is produced from lactose during heat treatment, and may be naturally present in considerable amounts in heat-processed dairy (UHT milk, yogurt, soymilk) <sup>142</sup> . | The most abundant polyol in nature. Some fungi, and brown seaweeds. Celery; Reduced-calorie sweetener <sup>143</sup> . Parsley, carrot, coconut, cauliflower, cabbage, pineapple, lettuce, watermelon, pumpkin, squash, cassava, manioc, pea, asparagus, olive, coffee <sup>144</sup> . Berries <sup>145</sup> , chewing gum. | Sweetener and diet/light products <sup>146</sup> . |

viduals to follow a diet free of the sugars used as probes in the test at least 24 hours before it<sup>13,32,50</sup>. Lactulose, mannitol and sucralose are commonly used in IP tests and can be present in some common foods (Table VI). An important issue mentioned in some protocols to circumvent the possible influence of the intake of the same sugars that will be used in the IP test is the collection of a urine sample before the administration of the sugar probes. The amount of sugar quantified in this sample should be subtracted from the results in the urine collected after the ingestion of the probes<sup>13,28,33,50</sup>. Avoidance of some foods should be also advised when they contain other sugars that can imply in methodological difficulties to properly quantify the probes. Farhadi and co-workers recommend subjects to avoid consumption of dairy products on the previous day of the test since lactose peak tend to overlap that of lactulose<sup>51</sup>. During the IP test, in some studies it is mentioned that subjects are encouraged to drink water and/or to have a snack after 1 to 2 hours of probes administration<sup>11-13,37</sup>. It is not clear if this can affect the results. However, an important detail of this practice is to standardize the type of food and the volume of liquid offered to all individuals. Mattioli and co-workers<sup>52</sup> found that the L/M ratio was significantly lower in subjects that excreted more than 500 mL of urine. The greater urine volume was associated with a higher mannitol recovery. Thus, they emphasized that urine volume may influence urinary excretion of sugar probes and intake of liquids should be carefully monitored before and during the test<sup>52</sup>.

It is noteworthy that Camilleri and co-workers question the concept that lactulose and mannitol in urine collected between 0 to 6 hours reflect small intestine permeability. They have investigated the administration of these probes (radiolabelled) in a liquid formulation or in a delayed-release methacrylate-coated capsule. It was showed that after 2 h of liquid formulation intake around 50% of the probes was in the colon, suggesting that sugars may not be absorbed exclusively in the small intestine. Thus, they suggest that the interpretation of the 0 to 6 hours differential two sugar urine excretion as an exclusive marker of small IP should be done cautiously<sup>24</sup>.

Osmolarity of test solutions should be mentioned in every study, since stress induced by high osmolarity can stimulate intestinal motility<sup>53</sup> and change the rate of sugars permeation<sup>8</sup>. The amount of sugar administered

and the volume of solutions vary between studies (see Tables I and II). In addition, the volume of solution administered is fixed for all subjects. Exception is observed in some studies with children, that use body weight to calculate the volume of solution to be administered individually<sup>50,54</sup>. This might have been proposed based on pharmacokinetics studies. At least for children, drugs dosages are based on body weight or body surface area since body size, proportion, organ development and function affect the pharmacokinetic behavior of many drugs<sup>55</sup>. It should be further discussed the possibility of using weight to calculate the volume of solution to be administered also to adult subjects. The body weight or body mass index (BMI) of subjects included in the majority of studies is not mentioned. Could this make any difference for the interpretation of IP results?

A higher BMI is associated with higher filtration fraction. This means that there is a higher glomerular filtration rate (GFR) relative to effective renal plasma flow, suggesting an altered afferent/efferent balance and higher glomerular pressure<sup>56</sup>. In obese subjects, the values for GFR exceeded by 61% the values for GFR of the control group and by 32% the value of renal plasma flow, suggestive of glomerular hyperfiltration. The obesity-related glomerular hyperfiltration ameliorates after weight loss<sup>57</sup>. It is a possible pitfall when subjects with excess of weight are included in studies: could a higher amount of excreted sugar be a consequence of higher intestinal absorption (due to higher IP) or of a higher glomerular hyperfiltration? This has not been investigated in humans. Whenever overweight and obese subjects are submitted to IP test it should be investigated if they present normal renal function (impaired renal function should be adopted as exclusion criteria).

Choosing the best method to assess renal function should consider population characteristics such as age and BMI. Serum creatinine levels, anthropometric and clinical characteristics of patients are often used to estimate GFR. Body weight is an imperfect reflection of creatinine generation because increased body weight is associated more commonly with an increase in body fat or body water, edematous disorders, rather than an increase in muscle mass<sup>58,59</sup>. Creatinine clearance is not recommended when obese subjects are involved, but would be advised to exclude individuals that present creatinine level higher than 250 mmol/l<sup>14</sup>. A decline in

renal function (creatinine clearance) occurs with advancing aging. Interestingly, L/M ratio did not change with aging due to a parallel progressive decline in the ability to excrete both lactulose and mannitol with increasing age<sup>60</sup>.

The use of the ratio L/M may not detect differences in IP between groups if one considers the possibility that an individual may be absorbing and excreting proportionally higher quantities of both mannitol and lactulose. Although this is only a hypothesis, obese women showed higher lactulose excretion, a tendency to higher mannitol excretion, while L/M ratio was not significantly different from lean women<sup>61</sup>. It is critical to assess the L/M ratio, as well as lactulose and mannitol recoveries separately, when interpreting test results<sup>62</sup>. Ferraris & Vinnakota<sup>63</sup> showed in animal model that genetic obesity is associated with increased intestinal growth, which augments absorption of all types of nutrients. Obese men with chronic hyperglycemia showed evidence of increased small intestinal enterocyte mass (higher plasma citrulline) and increased enterocyte loss (higher plasma intestinal fatty acid binding proteins, I-FABP), but IP was not assessed<sup>64</sup>. Circulating levels of insulin which is a hormone usually increased in obese subjects<sup>65</sup>, may also influence IP. The addition of insulin in a cell culture showed that the insulin-induced decline in transcellular resistance is receptor-mediated and that receptors are localized in the basolateral membrane. Increased mannitol flux was an observed effect paralleled to this altered paracellular permeability<sup>66</sup>.

Barrier dysfunction may not be expressed all the time in particular conditions. It can range from mild to severe dysfunction (manifesting continuously) or intermittent dysfunction (manifesting only when the intestine is challenged). This susceptibility to barrier dysfunction can be detected using a 'challenge' test, as established by Hilsden and co-workers using aspirin<sup>67</sup>. Accordingly, subjects are given 1300 mg of aspirin (four 325 mg tablets) the night before the test and again on the morning of ingestion of the probe mixture. The use of the aspirin challenge showed that patients with non-alcoholic steatohepatitis do not have abnormal IP all the time, but they could easily develop gut leakiness when they are exposed to intestinal barrier stressors such as aspirin<sup>68</sup>.

Of note is the discussion presented recently by Vojdani<sup>69</sup> in his review entitled "For assessment of intestinal permeability, size matters". Mannitol and lactulose are considered small molecules. Their use for IP assessment will not necessarily indicate structural damage in the TJ barrier, which would in turn allow penetration of large molecules. The use of probes of higher size (polysugars of 12,000- to -15,000 Da) may be more suitable to extrapolate if IP is higher enough to allow macromolecules such as bacterial toxins (such as lipopolysaccharides) and food antigens to permeate. Small inert markers may not mimic large molecules because of the size selectivity of TJ<sup>69</sup>.

## **Additional markers to indicate alteration in barrier function**

There are other markers that could be associated to IP tests to improve the interpretation of dysfunctions of gut barrier. D-lactate is produced from carbohydrate fermentation by abnormal microbiota or when the number of bacteria elevates rapidly (bacterial overgrowth and short bowel syndrome)<sup>70-72</sup>. Plasma D-lactate had the lowest false-negative rate among C-reactive protein level and leukocyte counts to diagnose appendicitis, and acute inflammatory disorder<sup>73</sup>.

Circulating citrulline is an amino acid produced from glutamine by differentiated small intestinal enterocytes. Citrulline is a non-protein amino acid that seems to exert an important role in preserving gut barrier function and reducing bacterial translocation<sup>74</sup>. The circulating levels are dependent only on de novo synthesis from intestinal metabolic activity. It reflects the functional enterocyte mass and can be used as a biological tool to quantitatively investigate epithelial integrity and follow intestinal adaptation (i.e., post-surgical) at the enterocyte level. Loss of small bowel epithelial cell mass results in declined circulating levels of citrulline, such as for short bowel syndrome, chronic villous atrophy and chemotherapy<sup>75</sup>. Another situation in which the citrulline availability is decreased was shown to be during the course of induced endotoxemia in rats<sup>76</sup>. There are some studies using animal models that show an association between endotoxemia and increased IP<sup>77-79</sup>. As citrulline is metabolized into arginine by kidney cells, the interpretation of its levels in patients with compromised renal function should not be reliable<sup>80</sup>.

The quantification of claudin-3 in the urine showed that its rapid appearance in this fluid correlated with immunohistochemically visualized loss of claudin-3, which is a major sealing TJ protein. Measurement of urinary claudin-3 can be used as noninvasive marker for intestinal TJ loss<sup>81</sup>.

The assessment of urinary concentration of endogenous cytosolic enterocyte proteins such as I-FABP and liver FABP (L-FABP) are potentially useful in reflecting enterocyte damage. Pelsers and co-workers investigated the distribution of these proteins in segments of human intestine<sup>82</sup>. They showed similar pattern of tissue distribution along the duodenal to colonic axis, being the jejunum the segment with highest content. In each intestinal segment it is observed a more than 40-fold higher content of L-FABP than I-FABP. Elevated plasma levels of both proteins were found in patients with intestinal diseases<sup>82</sup>. Since FABP are small, water-soluble cytosolic proteins, the loss of enterocyte membrane integrity will lead to release of these proteins into the circulation<sup>71,83</sup>. FABP are expressed in cells on the upper part of the villi. Thus, destruction of these cells can lead to increased release of these proteins to the circulation. Results from a pilot study with celiac patients showed that circulating levels of FABP are signifi-



cantly elevated in untreated patients with biopsy proven celiac disease compared with healthy controls<sup>84</sup>.

Local inflammation is associated with increased IP. An increased migration of granulocytes into the intestinal mucosa, usually due to conditions of inflammation, might result in the degranulation of their secondary granules, resulting in an increase in their proteins in feces<sup>85</sup>. Neutrophil derived proteins such as calprotectin, lactoferrin<sup>85-88</sup> and elastase<sup>89</sup> can be present in stool and also in plasma as a marker of inflammation<sup>90</sup>.

Finally, zonulin is a protein that exhibits the ability to reversibly modulate intercellular TJ similar to the toxin from *Vibrio cholera* known as zonula occluden toxin<sup>91,92</sup>. Proteomic analyses characterized zonulin as pre-haptoglobulin-2 (pre-HP2), a multifunctional protein that contains growth factor-like repeats. In its single-chain form, zonulin has the molecular conformation required to induce TJ disassembly by indirect transactivation via proteinase-activated receptor-2<sup>92</sup>. Higher levels of zonulin are associated with disorders such as celiac disease and type 1 diabetes, and positive correlation between zonulin and IP has been demonstrated<sup>92,93</sup>.

## Conclusion

There are many clinical situations in which increased IP seems to be present. If this alteration is contributing to worsen the clinical condition of affected subjects is still a question without answer for different diseases. This field of research should be better explored. However, the possible pitfalls should be taken into account. It is important to consider the different factors that may influence IP tests result and there are open questions regarding renal function and body size that should be further tested. This could help to produce more consistent evidences. The use of larger probes may be more appropriate to affirm that macromolecules such as food antigens and bacterial derived-compounds are crossing the barrier. Besides the use of IP tests, the association with the mentioned markers would be also interesting to investigate the role of barrier function in different diseases.

## Acknowledgements

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## References

1. Shen L, Su L, Turner JR. Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Dig Dis* 2009; 27: 443-9.
2. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809.
3. Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 247-59.

4. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: S12-S7.
5. Buret AG. How stress induces intestinal hypersensitivity. *Am J Pathol* 2006; 168: 3-5.
6. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 71-8.
7. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 450-60.
8. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-81.
9. Farhadi A, Banan ALI, Fields J, Keshavarzian ALI. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-97.
10. Pirllich M, Norman K, Lochs H, Bauditz J. Role of intestinal function in cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 603-6.
11. Karaeren Z, Akbay A, Demirtas S, Ergüder İ, Özden A. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 35-9.
12. Paroni R, Fermo I, Molteni L, Folini L, Pastore MR, Mosca A et al. Lactulose and mannitol intestinal permeability detected by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B* 2006; 834: 183-7.
13. Lostia AM, Lionetto L, Principessa L, Evangelisti M, Gamba A, Villa MP et al. A liquid chromatography/mass spectrometry method for the evaluation of intestinal permeability. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 887-92.
14. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Parry DM. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 785-90.
15. Uil JJ, van Elburg RM, van Overbeek FM, Mulder CJ, VanBergeHenegouwen GP, Heymans HS. Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 223: 70-8.
16. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-20.
17. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011; 141: 769-76.
18. Matter K, Balda MS. Signalling to and from tight junctions. *Nature Rev* 2003; 4: 225-36.
19. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-81.
20. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-87.
21. Vilela E, Torres HOG, Ferrari MLA, Lima AS, Cunha A. Gut permeability to lactulose and mannitol differs in treated Crohn's disease and celiac disease patients and healthy subjects. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 1105-9.
22. Teshima C, Meddings J. The measurement and clinical significance of intestinal permeability. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 443-9.
23. Watson AJM, Duckworth CA, Guan Y, Montrose MH. Mechanisms of epithelial cell shedding in the mammalian intestine and maintenance of barrier function. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 135-42.
24. Camilleri M, Nadeau A, Lamsam J, Linker Nord S, Ryks M, Burton D et al. Understanding measurements of intestinal permeability in healthy humans with urine lactulose and mannitol excretion. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e15-e26.
25. Uil JJ, VanElburg RM, VanOverbeek FM, Mulder CJJ, VanBergeHenegouwen GP, Heymans HSA. Clinical implications of the sugar absorption test: Intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 70-8.



26. Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL. Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1619-26.
27. Meddings JB, Gibbons I. Discrimination of site-specific alterations in gastrointestinal permeability in the rat. *Gastroenterology* 1998; 114: 83-92.
28. Farhadi A, Keshavarzian A, Holmes EW, Fields J, Zhang L, Banan A. Gas chromatographic method for detection of urinary sucralose: application to the assessment of intestinal permeability. *J Chromatogr B* 2003; 784: 145-54.
29. Anderson ADG, Jain PK, Fleming S, Poon P, Mitchell CJ, MacFie J. Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans. *Acta Physiol Scand* 2004; 182: 171-7.
30. McOmber ME, Ou C-N, Shulman RJ. Effects of timing, sex, and age on site-specific gastrointestinal permeability testing in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 269-75.
31. Akram S, Mourani S, Ou C-N, Rognerud C, Sadiq R, Goodgame R. Assessment of intestinal permeability with a two-hour urine collection. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1946-50.
32. Cox MA, Iqbal TH, Cooper BT, Lewis KO. An analytical method for the quantitation of mannitol and disaccharides in serum: a potentially useful technique in measuring small intestinal permeability in vivo. *Clin Chim Acta* 1997; 263: 197-205.
33. Fleming SC, Duncan A, Russell RI, Laker MF. Measurement of sugar probes in serum: an alternative to urine measurement in intestinal permeability testing. *Clin Chem* 1996; 42: 445-8.
34. Martínez-Augustín O, Boza JJ, Romera JM, Gil A. A rapid gas-liquid chromatography method for the determination of lactulose and mannitol in urine: Clinical application in studies of intestinal permeability. *Clin Biochem* 1995; 28: 401-5.
35. Van Der Hulst RRWJ, Von Meyenfeldt MF, Van Kreel BK, Thunnissen FBJM, Brummer R-JM, Arends J-W et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition* 1998; 14: 1-6.
36. Dastyh M, Dastyh M Jr, Novotná H, Číhalová J. Lactulose/mannitol test and specificity, sensitivity, and area under curve of intestinal permeability parameters in patients with liver cirrhosis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2789-92.
37. Marsilio R, D'Antiga L, Zancan L, Dussini N, Zacchello F. Simultaneous HPLC determination with light-scattering detection of lactulose and mannitol in studies of intestinal permeability in pediatrics. *Clin Chem* 1998; 44: 1685-91.
38. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 23-9.
39. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 524-9.
40. Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton F et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: Summary of a symposium. *Alcohol* 2008; 42: 349-61.
41. Kavanaugh MJ, Clark C, Goto M, Kovacs EJ, Gamelli RL, Sayeed MM et al. Effect of acute alcohol ingestion prior to burn injury on intestinal bacterial growth and barrier function. *Burns* 2005; 31: 290-6.
42. Pals KL, Chang R-T, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* 1997; 82: 571-6.
43. Söderholm JD, Perdue MH. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G7-G13.
44. Saunders P, Santos J, Hanssen NM, Yates D, Groot J, Perdue M. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 208-15.
45. Peeters M, Geypens B, Claus D, Nevens H, Ghooys Y, Verbeke G et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 802-7.
46. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease? *Gastroenterology* 1993; 104: 1627-32.
47. Hollander D. Permeability in Crohn's disease: altered barrier functions in healthy relatives? *Gastroenterology* 1993; 104: 1848-51.
48. Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci* 1992; 82: 471-88.
49. Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 2003; 52: 439-51.
50. Celli M, D'Eufemia P, Dommarco R, Finocchiaro R, Aprigliano D, Martino F et al. Rapid gas-chromatographic assay of lactulose and mannitol for estimating intestinal permeability. *Clin Chem* 1995; 41: 752-6.
51. Farhadi A, Keshavarzian A, Fields JZ, Sheikh M, Banan A. Resolution of common dietary sugars from probe sugars for test of intestinal permeability using capillary column gas chromatography. *J Chromatogr B* 2006; 836: 63-8.
52. Mattioli F, Fucile C, Marini V, Isola L, Montanaro F, Savarino V et al. Assessment of intestinal permeability using sugar probes: influence of urinary volume. *Clin Lab* 2011; 57: 909-18.
53. Lin HC, Elashoff JD, Kwok GM, Gu YG, Meyer JH. Stimulation of duodenal motility by hyperosmolar mannitol depends on local osmoreceptor control. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1994; 266: G940-G3.
54. Barboza Jr MS, Silva TMJ, Guerrant RL, Lima AAM. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1499-504.
55. Maduka IC, Neboh EE, Shu EN, Ikekepeazu EJ. Drug dosing in adult and paediatric population in developing countries: possible pharmaceutical misadventure. *Br J Pharm Toxicol* 2010; 1: 77-80.
56. Bosma RJ, Homan JJ, Heide vd, Oosterop EJ, Jong PED, Navis G. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004; 65: 259-65.
57. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The Effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-6.
58. Agarwal R. Estimating GFR from serum creatinine concentration: Pitfalls of GFR-estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 610-3.
59. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 233-41.
60. Saltzman JR, Kowdley KV, Perrone G, Russell RM. Changes in small intestine permeability with aging. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 160-4.
61. Teixeira TFS, Souza NCS, Chiarello PG, Franceschini SCC, Bressan J, Ferreira CLLF et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr* 2012; 31: 735-40.
62. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013.
63. Ferraris RP, Vinnakota RR. Intestinal nutrient transport in genetically obese mice. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 540-6.
64. Verdam FJ, Greve JWM, Roosta S, van Eijk H, Bouvy N, Buurman WA et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *JCEM* 2011; 96: E379-E83.
65. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.
66. McRoberts JA, Aranda R, Riley N, Kang H. Insulin regulates the paracellular permeability of cultured intestinal epithelial cell monolayers. *J Clin Invest* 1990; 85: 1127-34.
67. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 1395-403.
68. Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 1026-33.

69. Vojdani A. For the assessment of intestinal permeability, size matters. *Altern Ther Health Med* 2013; 19: 12-24.
70. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11-20.
71. Derikx JPM, Luyer MDP, Heineman E, Buurman WA. Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5272-9.
72. Talasniemi JP, Pennanen S, Savolainen H, Niskanen L, Liesivuori J. Analytical investigation: Assay of d-lactate in diabetic plasma and urine. *Clin Biochem* 2008; 41: 1099-103.
73. Çağlayan F, Çakmak M, Çağlayan O, Çavuşoglu T. Plasma d-lactate levels in diagnosis of appendicitis. *J Invest Surg* 2003; 16: 233-7.
74. Batista MA, Nicoli JR, dos Santos Martins F, Nogueira Machado JA, Esteves Arantes RM, Pacifico Quirino IE et al. Pretreatment with citrulline improves gut barrier after intestinal obstruction in mice. *JPEN* 2012; 36: 69-76.
75. Blijlevens NMA, Lutgens LCHW, Schattenberg AVMB, Donnelly JP. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 193-6.
76. Elwafi F, Curis E, Zerrouk N, Neveux N, Chaumeil J-C, Arnaud P et al. Endotoxemia affects citrulline, arginine and glutamine bioavailability. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 282-9.
77. Brun P, Castagliuolo I, Leo VD, Buda A, Pinzani M, Palù G et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518-G25.
78. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-83.
79. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-103.
80. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008; 27: 328-39.
81. Thuijls G, Derikx JPM, Haan J-Jd, Grootjans J, Bruïne Ad, Masclee AAM et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e14-e9.
82. Pelsers MMAL, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkievicz M, Hermens WT et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem* 2003; 36: 529-35.
83. Grootjans J, Thuijls G, Verdum F, Derikx JPM, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastroenterol* 2010; 2: 61-9.
84. Derikx JPM, Vreugdenhil ACE, Van den Neucker AM, Grootjans J, van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 727-33.
85. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1746-54.
86. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-34.
87. Walker TR, Land ML, Kartashov A, Saslowsky TM, Lysterly DM, Boone JH et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 414-22.
88. Joishy M, Davies I, Ahmed M, Wassel J, Davies K, Sayers A et al. Fecal Calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 48-54.
89. Mania-Pramanik J, Potdar SS, Vadigoppula A, Sawant S. Elastase: A predictive marker of inflammation and/or infection. *J Clin Lab Anal* 2004; 18: 153-8.
90. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1085-91.
91. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-75.
92. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *PNAS* 2009; 106: 16799-804.
93. Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Veitch R, Kryszak D, Parry DM. A Comparison of antibody testing, permeability testing, and zonulin levels with small-bowel biopsy in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1026-31.
94. Dupont C, Barau E, Molokhou P, Raynaud F, Barbet JP, Dehenin L. Food-induced alterations of intestinal permeability in children with cow's milk-sensitive enteropathy and atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 459-65.
95. Hossain MI, Nahar B, Hamadani JD, Ahmed T, Roy AK, Brown KH. Intestinal mucosal permeability of severely underweight and non-malnourished Bangladeshi children, and effects of nutritional rehabilitation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 638-44.
96. Raj SM, Sein KT, Anuar AK, Mustaffa BE. Effect of intestinal helminthiasis on intestinal permeability of early primary schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 666-9.
97. Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou C-N. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *J Pediatr* 2008; 153: 646-50.
98. Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 732-6.
99. Nagpal K, Minocha VR, Agrawal V, Kapur S. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis. *Am J Surg* 2006; 192: 24-8.
100. de la Maza MP, Gotteland M, Ramirez C, Araya M, Yudin T, Bunout D et al. Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 637-42.
101. Secondulfo M, Iafusco D, Carratù R, de Magistris L, Sapone A, Generoso M et al. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 35-45.
102. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006; 55: 1443-9.
103. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1561-9.
104. Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprutte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology* 2008; 47: 1223-7.
105. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 200-7.
106. Cariello R, Federico A, Sapone A, Tuccillo C, Scialdone VR, Tiso A et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: Its relationship with the aetiology and the entity of liver damage. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 200-4.
107. Liu H, Zhang S, Yu A, Qu L, Zhao Y, Huang H et al. Studies on intestinal permeability of cirrhotic patients by analysis lactulose and mannitol in urine with HPLC/RID/MS. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 2339-44.
108. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-6.

109. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 335-41.
110. Vilela E, Abreu Ferrari M, Gama Torres H, Martins F, Goulart E, Lima A et al. Intestinal permeability and anti gliadin antibody test for monitoring adult patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1304-9.
111. Fries W, Renda MC, Lo Presti MA, Raso A, Orlando A, Oliva L et al. Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2730-6.
112. Benjamin J, Makharia GK, Ahuja V, Kalaivani M, Joshi YK. Intestinal permeability and its association with the patient and disease characteristics in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1399-405.
113. Braniste V, Leveque M, Buisson-Brenac C, Bueno L, Fioramonti J, Houdeau E. Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor B-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol* 2009; 587: 3317-28.
114. Homma H, Hoy E, Xu D-Z, Lu Q, Feinman R, Deitch EA. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G466-G72.
115. Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Ma J, Luo N et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha disrupt epithelial barrier function by altering lipid composition in membrane microdomains of tight junction. *Clin Immunol* 2008; 126: 67-80.
116. Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon- $\gamma$  and Tumor necrosis factor- $\alpha$  synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005; 166: 409-19.
117. Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. MicroRNA Regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology* 2011; 141: 1323-33.
118. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med* 2008; 205: 897-913.
119. Parodi A, Lauritano EC, Nardone G, Fontana L, Savarino V, Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Liver Dis Suppl* 2009; 3: 44-9.
120. Wang Y, Liu Y, Sidhu A, Ma Z, McClain C, Feng W. Lactobacillus rhamnosus GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G32-G41.
121. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang P-C, Ngan B-Y, McKay DM et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 2006; 55: 1553-60.
122. Liu Z, Zhang P, Ma Y, Chen H, Zhou Y, Zhang M et al. Lactobacillus plantarum prevents the development of colitis in IL-10-deficient mouse by reducing the intestinal permeability. *Mol Bio Rep* 2011; 38: 1353-61.
123. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). *Gut* 2003; 52: 988-97.
124. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF- $\alpha$ - and IFN- $\gamma$ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2006; 130: 731-46.
125. Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, Sherman PM, Buret AG. Helicobacter pylori activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability. *Infect Immun* 2005; 73: 7844-52.
126. Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Cellular Retinoic Acid Bioavailability Determines Epithelial Integrity: Role of Retinoic Acid Receptor  $\alpha$  Agonists in Colitis. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 250-8.
127. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Incà R. Zinc supplementation tightens "Leaky Gut" in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 94-8.
128. Chen P, Soares AM, Lima AAM, Gamble MV, Schorling JB, Conway M et al. Association of vitamin A and zinc status with altered intestinal permeability: analyses of cohort data from northeastern Brazil. *JHPN* 2003; 21: 309-15.
129. Zhong W, Zhao Y, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z. Inactivation of hepatocyte nuclear factor- $\alpha$  mediates alcohol-induced downregulation of intestinal tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G643-G51.
130. Willemsen LM, Koetsier M, Balvers M, Beermann C, Stahl B, Tol EF. Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. *Eur J Nutr* 2008; 47: 183-91.
131. Li Q, Zhang Q, Wang M, Zhao S, Xu G, Li J. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Mol Immunol* 2008; 45: 1356-65.
132. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G16.
133. Pachikian BD, Neyrinck AM, Deldicque L, De Backer FC, Catry E, Dewulf EM et al. Changes in Intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J Nutr* 2010; 140: 509-14.
134. Mazzon E, Sturniolo GC, Puzzolo D, Frisina N, Fries W. Effect of stress on the paracellular barrier in the rat ileum. *Gut* 2002; 51: 507-13.
135. Boudry G, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1228-G32.
136. Suzuki T, Hara H. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutr Metab* 2010; 7: 19.
137. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 923-9.
138. Gao Y, He L, Katsumi H, Sakane T, Fujita T, Yamamoto A. Improvement of intestinal absorption of water-soluble macromolecules by various polyamines: Intestinal mucosal toxicity and absorption-enhancing mechanism of spermine. *Int J Pharm* 2008; 354: 126-34.
139. Frias R, Strube K, Ternes W, Collado MC, Spillmann T, Sankari S et al. Comparison of 51Chromium-labeled ethylenediamine tetra-acetic acid and iohexol as blood markers for intestinal permeability testing in Beagle dogs. *Vet J* 2012; 192: 123-5.
140. Andersen R, Stordahl A, Aase S, Laerum F. Intestinal permeability of X-ray contrast media iohexanol and iohexol during bacterial overgrowth of small intestines in rats. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 208-13.
141. Paseephol T, Small DM, Sherkat F. Lactulose production from milk concentration permeate using calcium carbonate-based catalysts. *Food Chem* 2008; 111: 283-90.
142. Olano A, Corzo N. Lactulose as a food ingredient. *J Sci Food Agric* 2009; 89: 1987-90.
143. Rupérez P, Toledano G. Celery by-products as a source of mannitol. *Eur Food Res Technol* 2003; 216: 224-6.
144. Stoop JMH, Williamson JD, Mason Pharr D. Mannitol metabolism in plants: a method for coping with stress. *Trends Plant Sci* 1996; 1: 139-44.
145. Mäkinen KK, Söderlång EVA. A quantitative study of mannitol, sorbitol, xylitol, and xylose in wild berries and commercial fruits. *J Food Sci* 1980; 45: 367-71.
146. Binns NM. Sucralose – all sweetness and light. *Nutr Bull* 2003; 28: 53-8.





## Original / Obesidad

# Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso

Amparo Martínez-Riquelme<sup>1</sup>, Ignacio Sajoux<sup>2</sup>, Joan Fondevila<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición, Instituto Médico Láser. Madrid. España. <sup>2</sup>Pronokal. Barcelona. España.

## Resumen

**Introducción y Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia en la reducción de peso con la utilización de dieta de muy bajo aporte calórico cetogénica y posterior reeducación alimentaria según el método PronoKal® en pacientes con sobrepeso y obesidad, y la seguridad durante su aplicación.

**Métodos:** Estudio multicéntrico observacional, retrospectivo en que se analizaron estadísticamente variables descriptivas de los pacientes, variables relacionadas con el cambio ponderal, circunferencia de cintura abdominal, y bioquímica general al final de cada una de las etapas de tratamiento, y los acontecimientos adversos referidos en cada visita a lo largo del tratamiento.

**Resultados:** De los 426 casos evaluables, el 62,3% de los pacientes eran obesos. El 16,7% presentaba hiperlipemia, el 2,3% diabetes mellitus tipo 2, y el 4,8% hipertensión arterial. Al final del tratamiento la media de peso perdido fue de  $17,1 \pm 8,0$  kg ( $p < 0,001$ ), con una reducción del IMC de  $6,2 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>. El 54,2% de pacientes alcanzó la situación de normopeso (35,9% de los obesos), siendo mayor en mujeres que en hombres (62,5% vs 28,2%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). El perímetro de la cintura se redujo en  $17,3 \pm 9,5$  cm. Hubo mejora de todos los parámetros analíticos en los pacientes diabéticos, hipertensos y dislipémicos, alcanzándose la significación estadística ( $p < 0,05$ ) en la disminución de glucosa (28,8%) en diabéticos, en la disminución de glucosa (12,7%) y colesterol (14,5%) en hipertensos, y en la disminución de glucosa (11,7%), colesterol total (11,9%), colesterol LDL (11,3%) y triglicéridos (37,9%) en dislipémicos. La aparición de acontecimientos adversos se refirió en el 23,7% de los pacientes, principalmente estreñimiento (23,9%).

**Conclusiones:** El método PronoKal® es un método eficaz y seguro de abordaje del exceso de peso, cuando se realiza de forma completa y bajo estricto control clínico

## RESULTS OF PROMESA I STUDY; EFFICACY AND SAFETY OF A VERY LOW CALORIE DIET APPLICATION AND FOLLOWING ALIMENTARY REEDUCATION WITH THE PRONOKAL® METHOD IN THE TREATMENT OF EXCESS OF WEIGHT

## Abstract

**Background and Aims:** The aim of this study was to evaluate the efficacy in the reduction of weight with a ketogenic very low calorie diet followed by alimentary reeducation according to the PronoKal® method in patients with overweight and obesity, and the safety during the procedure.

**Methods:** Retrospective, observational and multicentre study where the patient's descriptive variables, variables related with the ponderal change, abdominal waist circumference, and general biochemistry were statistically analysed at the end of each treatment stages, and the adverse events referred at each visit during the treatment.

**Results:** From the 426 evaluable cases, 62.3% of the patients were obese. The 16.7% had hyperlipemia, the 2.3% type 2 diabetes mellitus, and the 4.8% arterial hypertension. At the end of treatment, the mean weight lost was  $17.1 \pm 8.0$  kg ( $p < 0.001$ ), with a BMI reduction of  $6.2 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup>. The 54.2% of the patients achieved the status of normoweight (35.9% of obese patients), higher in women than in men (62.5% vs 28.2%, respectively;  $p < 0.001$ ). Waist perimeter was reduced in  $17.3 \pm 9.5$  cm. There was an improvement in all laboratory variables in diabetic, hypertensive and dyslipemic patients, reaching statistical significance ( $p < 0.05$ ) in glucose reduction (28.8%) in diabetics, in glucose (12.7%) and cholesterol (14.5%) reduction in hypertensive, and in glucose (11.7%), total cholesterol (14.5%), LDL cholesterol (11.3%) and triglycerides (37.9%) reduction in dyslipemics. The presence of adverse events was reported in 23.7% of patients, mainly constipation (23.9%).

**Conclusions:** The PronoKal® method is an effective and safe method of excess weight approach, when it is done at completion and under a strict multidisciplinary

**Correspondencia:** Amparo Martínez-Riquelme.  
Unidad de Endocrinología y Nutrición.  
Instituto Médico Láser.  
Paseo General Martínez Campos, 33.  
28010 Madrid.  
E-mail: amartinez@iml.es

Recibido: 4-VII-2013.  
1.ª Revisión: 31-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.

**multidisciplinar, mejorando diferentes parámetros de riesgo cardiovascular.**

(*Nutr Hosp.* 2014;29:282-291)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7086**

Palabras clave: *Obesidad. Sobrepeso. VLCD (very low calorie diet). Diabetes. Enfermedad cardiovascular.*

## Abreviaturas

DE: Desviación estándar.

IMC: Índice de masa corporal.

LCD: *Low calorie diet*, dieta baja en calorías.

VLCD: *Very low calorie diet*, dieta muy baja en calorías.

## Introducción

El problema del exceso de peso está adquiriendo las características de una auténtica epidemia a nivel mundial y constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública. Aunque éste afecta fundamentalmente a países desarrollados, abarcando todas las edades, sexo y condición, la prevalencia del exceso de peso también se está incrementando en países de economía en transición, debido a la adquisición de hábitos de vida occidentales<sup>1</sup>.

Desde 1997, los resultados obtenidos sobre la prevalencia de exceso de peso (considerando juntos sobrepeso y obesidad) en diferentes estudios, colocan a España en el primer puesto con un 44% de prevalencia en Europa (11% de obesidad y 33% de población con sobrepeso)<sup>2</sup>. Según el estudio nacional ENRICA<sup>3</sup> el exceso ponderal, en conjunto para España, se estima que afecta al 62,3% de la población adulta (22,9% para la obesidad). De la misma forma, el *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NANHES) de 1999-2004 estima una prevalencia de exceso ponderal en población adulta en Estados Unidos del 57,6% (correspondiendo un 30% a la obesidad)<sup>4</sup>.

La obesidad es un importante factor de riesgo de morbi-mortalidad para la población, siendo bastante resistente a la intervención. La prevalencia de otros factores de riesgo y estilos de vida no saludables como la hiperlipemia o la hipertensión arterial han mostrado en los últimos años una clara tendencia a descender, sin embargo los índices de obesidad ascienden de forma alarmante tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. La obesidad aumenta sustancialmente el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, así como ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades de alta prevalencia, convirtiéndola en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable después del tabaco<sup>5</sup>. Los pacientes con obesidad presentan también una gran estigmatización social y discriminación, ya que esta condición muchas veces no es considerada como una verdadera enfermedad<sup>6</sup>.

**medical control, improving different cardiovascular risk parameters.**

(*Nutr Hosp.* 2014;29:282-291)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7086**

Key words: *Obesity. Overweight. VLCD (very low calorie diet). Diabetes. Cardiovascular disease.*

Además, el coste económico que implica la obesidad, según el estudio español DELPHI, se ha estimado en unos 2.500 millones de euros anuales, lo que supone casi el 7% del gasto sanitario en España<sup>7</sup>.

Los objetivos de tratamiento del sobrepeso y la obesidad se centran en mejorar o eliminar las comorbilidades, reducir el impacto general de las mismas, y mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes afectados. Varios estudios han demostrado que pérdidas sostenidas de entre el 5-10% del peso inicial son suficientes para ejercer un efecto beneficioso en la aparición y/o progresión de las enfermedades asociadas al sobrepeso y la obesidad<sup>8,9</sup>.

Para ello se dispone de un arsenal terapéutico a valorar según los casos, como el tratamiento dietético, la actividad física y el apoyo psicológico, la cirugía bariátrica o la utilización de fármacos.

El tratamiento dietético constituye el pilar fundamental de la terapia del paciente con exceso de peso. Sin embargo, es conocida la poca eficacia de la mayoría de las aproximaciones en este respecto, en parte, justificado por la falta de motivación que genera la terapia dietética convencional (en inglés *low calorie diet*, LCD), ya que implica cambios ponderales muy progresivos. En la actualidad, el uso de las llamadas dietas de muy bajo aporte calórico (en inglés *very low calorie diet*, VLCD) y muy bajo aporte glucídico, puede ser una aproximación inicial efectiva para los pacientes con obesidad<sup>10-16</sup>.

Más allá del temor asociado a éste tipo de dietas, el *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity* de Estados Unidos, en 1993 concluyó que “las VLCD actualmente son seguras por lo general cuando se usan bajo supervisión médica apropiada en individuos obesos, y son usualmente efectivas al promover una pérdida de peso significativa a corto plazo, con mejoría concomitante de las condiciones asociadas a la obesidad”<sup>17</sup>.

El método Pronokal<sup>®18</sup> consiste en una VLCD (600-800 kcal/día), muy baja en carbohidratos y lípidos, con un aporte proteico que oscila entre 0,8-1,2 gramos diarios por cada kilo de peso ideal, para cubrir las necesidades mínimas del organismo y evitar la pérdida de masa magra. Una vez finalizada la etapa cetogénica de la dieta (o dieta proteinada), bajo estricto control del médico responsable del paciente, se inicia la fase de re-educación alimentaria, con la incorporación progresiva de los diferentes grupos de alimentos para garantizar el mantenimiento del peso perdido.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de la dieta proteinada y



posterior reeducación alimentaria mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso, y aportar evidencia científica de la utilidad de la dieta proteínada, cuando ésta se realiza de bajo un control médico estricto y un soporte dietético a medio plazo que permita garantizar el mantenimiento del peso alcanzado a largo plazo.

## Material y métodos

### *Sujetos del estudio*

Estudio multicéntrico (20 médicos prescriptores), observacional, retrospectivo de casos.

Los pacientes incluíbles para el análisis fueron aquellos que iniciaron tratamiento para exceso de peso mediante el método PronoKal® de enero a diciembre de 2007. Se definen pacientes evaluables a aquellos de los que se dispusiera de datos de las dos etapas de tratamiento (fases 1 y 2 de la etapa 1 de Cetosis y al menos hasta la fase 5 de la etapa 2 de Reeducación Alimentaria); se definen como pacientes no evaluables a aquellos de los que no se dispusiera de datos de las 2 etapas de tratamiento. Los pacientes evaluables eran el objetivo principal del presente estudio.

Los pacientes seleccionados para el inicio de tratamiento cumplían los criterios de inclusión habituales para cualquier VLCD. Los criterios de exclusión fueron edad < 16 o > 65 años, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, arritmia, accidente vascular (< 6 meses), diabetes mellitus tipo 1, cáncer, trastornos psiquiátricos graves, alcoholismo u otras adicciones, embarazo y lactancia.

Se calculó que era necesario reclutar 768 pacientes para estimar el porcentaje de individuos que consiguen obtener su peso objetivo con un error máximo de  $\pm 5\%$ , asumiendo de forma conservadora el máximo de incertidumbre posible para este estimador (50%) y que el 50% de los sujetos abandonarían la dieta antes de finalizar el seguimiento.

### *Método*

Se recogieron los datos registrados durante las diferentes visitas realizadas por los pacientes en consulta, siguiendo el protocolo establecido del método (usualmente cada 10-14 días), y se seleccionaron como datos para el análisis estadístico aquellos obtenidos en la última visita realizada durante las diferentes etapas de tratamiento (etapa 1 o Activa, etapa 2 o de Reeducación) y en la visita correspondiente al tercer mes finalizadas éstas (etapa 3 o de Mantenimiento). En cada una de las visitas se registraron los datos antropométricos del paciente, se realizó una exploración básica, y se anotó la aparición de acontecimientos adversos (descripción, tipo y severidad), además se establecieron las medidas a tomar y los ajustes de tratamiento necesarios. Según la

fase en la que se encontraba el paciente, se solicitaban estudios analíticos para conocer su estado general tal y como establece el protocolo. Antes del inicio del tratamiento, todos los fármacos propios del paciente eran ajustados a las nuevas necesidades, pautándose dosis y frecuencia de los suplementos minerales y vitamínicos imprescindible para el tratamiento seguro.

### *Datos antropométricos y peso objetivo*

La altura (metros) se determinó utilizando escalas estandarizadas, ajustadas al 0,01 m; el peso se definió en kilogramos, aproximando 0,1 kg. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante el índice de Quetelet:  $\text{Peso (kg)}/\text{Altura (m)}^2$ ; la cintura se midió utilizando una cinta métrica, ajustando hasta 0,5 cm. Se definió sobrepeso (IMC 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (grado 1: IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>, grado 2: IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> y grado 3: IMC  $\geq 40,0$  kg/m<sup>2</sup>) según la clasificación de la OMS<sup>19</sup>. Se estableció como perímetro de cintura pélvica de riesgo aumentado a  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres según las recomendaciones del ATP III de 2001<sup>20</sup>.

El peso objetivo (personalizado para cada paciente y decidido conjuntamente entre médico y paciente) se estableció en la primera visita, determinando el tiempo de tratamiento en cada una de las etapas de tratamiento. Se definió como peso a perder: peso basal – peso objetivo en kg. Se definió peso final el obtenido en la última visita de tratamiento, y porcentaje de peso perdido:  $\text{peso basal} - \text{peso final} / \text{peso basal} \times 100$ .

### *Bioquímica*

Se recogieron los datos analíticos realizados en la etapa de selección, a los 7 primeros días, y al final de cada una de las etapas de tratamiento. Se determinaron, al menos, los siguientes datos de bioquímica básica: creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, glucosa, colesterol total y sus fracciones (LDL o lipoproteína de baja densidad, HDL o lipoproteína de alta densidad), ácido úrico, calcio, magnesio y transaminasas.

Estudio de seguridad y tolerancia: para el análisis de seguridad se analizaron parámetros de función hepática, renal y electrolitos, así como la presencia de acontecimientos adversos. Para el análisis de eficacia se establecieron los cambios en el peso, la consecución de objetivos, la obtención de un IMC normal, y los cambios en patologías asociadas según parámetros referentes a metabolismo glucídico, perfil lipídico y uricemia.

### *Estadística*

El análisis estadístico se realizó usando el software SAS v9.1.

Se estableció la distribución de todas las variables analizadas. El análisis descriptivo de las variables cuali-

tativas se expresó como frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar ( $m \pm DE$ ) y rango [mín; máx]. Las comparaciones de variables con distribución normal se realizaron mediante la utilización de test paramétricos: T-test, ANOVA para medidas repetidas y Tukey-HSD para el ajuste de comparaciones múltiples. En caso de no normalidad se aplicaron test no paramétricos: Wilcoxon y Friedman. Para el ajuste de comparaciones múltiples se empleó el test de Wilcoxon con ajuste de Bonferroni. Los cambios a lo largo del tratamiento en las variables continuas se expresaron como media, desviación estándar, rango e intervalo de confianza del 95%:  $m \pm DE$  [rango] (IC95%:mín;máx). La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher para muestras pequeñas. La correlación entre variables se realizó mediante el cálculo de la Rho de Spearman ( $\rho$ ), y la R de Pearson (R) para la correlación multivariante. Todos los test se realizaron empleando una significación del 5% bilateral.

## Resultados

La muestra total obtenida fue de 888 pacientes, 24,3% hombres ( $n = 216$ ) y 75,7% mujeres ( $n = 672$ ), con una media de edad de  $40,9 \pm 10,3$  años. Todos los pacientes eran de origen caucásico. El peso medio era de  $88,5 \pm 17,7$  kg, que corresponde a un IMC de  $32,3 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>; el 34,1% ( $n = 303$ ) presentaba sobrepeso y el 59,4% ( $n = 528$ ) algún grado de obesidad (obesidad 1: 33,2%, obesidad 2: 17,6%, obesidad 3: 8,7%). El 20,6% se declaraba fumador, el 5,4% consumía alcohol diariamente y el 55,1% era sedentario. Un 1,8% presentaba diabetes mellitus tipo 2, un 9,8% hipertensión arterial y un 12,7% alguna forma de dislipemia. En el

52,0% ( $n = 462$ ) del total de pacientes incluidos no se disponía de datos de las 2 etapas de tratamiento examinadas por lo que fueron considerados como pacientes no evaluables y no se incluyeron en el análisis, mientras que en el 48,0% ( $n = 426$ ) restante se disponía de datos de las 2 etapas de tratamiento siendo considerados como pacientes evaluables y por lo tanto incluidos en el análisis. En la tabla I constan las características antropométricas de todos los sujetos incluidos en el estudio (total incluidos, no evaluables y evaluables).

De los 426 pacientes evaluables, el 24,2% eran hombres ( $n = 103$ ) y el 75,8% mujeres ( $n = 323$ ), con una media de edad de  $41,9 \pm 10,4$  años. El 37,8% ( $n = 161$ ) correspondía a pacientes con sobrepeso, y el 62,3% ( $n = 265$ ) a pacientes con obesidad (obesidad 1: 41,3%, obesidad 2: 15,9%, y obesidad 3: 4,9%). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad entre hombres y mujeres, ni entre los diferentes grupos de exceso ponderal. En la tabla I se muestran las características antropométricas de los pacientes evaluables segregados por sexo y por categoría de exceso ponderal. El IMC basal y el peso a perder eran mayores en los hombres que en las mujeres ( $33,3 \pm 4,6$  vs  $31,0 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> y  $23,1 \pm 11,5$  kg vs  $18,5 \pm 8,8$  kg, respectivamente) siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

El 20,4% se declaraba fumador, con una media de consumo de  $13,8 \pm 9,4$  cigarrillos/día, un 50,7% tomaba alcohol (5,9% diariamente, 27,2% esporádicamente y 17,6% en fin de semana), y un 61,5% no practicaba actividad física. El 31,7% refería tener antecedentes familiares de obesidad. Entre las patologías asociadas al exceso ponderal destaca un 16,7% con hiperlipemia de cualquier tipo (15,1% hipercolesterolemia y 4,8% hipertrigliceridemia), un 2,3% tenía diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia oral a la glucosa, y un 12,4% tenía hipertensión arterial.

**Tabla I**  
*Características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio y distribución en función del sexo y de la clasificación de exceso de peso para los pacientes evaluables*

|                                                                                                         | Edad (años)     | Peso (kg)        | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Cintura (cm)     | Peso a perder (kg) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------|
| <b>Total incluidos (n = 888)</b>                                                                        | 40,9 $\pm$ 10,3 | 88,5 $\pm$ 17,7  | 32,3 $\pm$ 5,2           | 101,9 $\pm$ 15,2 | 20,5 $\pm$ 10,7    |
| <b>No evaluables (n = 462)</b>                                                                          | 40,0 $\pm$ 10,1 | 90,4 $\pm$ 18,6  | 33,0 $\pm$ 5,7           | 103,2 $\pm$ 16,4 | 21,3 $\pm$ 11,3    |
| <b>Evaluables (n = 426)</b>                                                                             | 41,9 $\pm$ 10,4 | 86,4 $\pm$ 16,3  | 31,6 $\pm$ 4,5           | 100,9 $\pm$ 14,2 | 19,6 $\pm$ 9,9     |
| <b>Características antropométricas por sexo en el total de pacientes evaluables (n = 426)</b>           |                 |                  |                          |                  |                    |
| <b>Hombres (n = 103)</b>                                                                                | 43,4 $\pm$ 11,0 | 102,6 $\pm$ 16,8 | 33,3 $\pm$ 4,6           | 113,2 $\pm$ 13,6 | 23,1 $\pm$ 11,5    |
| <b>Mujeres (n = 323)</b>                                                                                | 41,4 $\pm$ 10,2 | 81,2 $\pm$ 12,3  | 31,0 $\pm$ 4,4           | 97,4 $\pm$ 12,3  | 18,5 $\pm$ 8,8     |
| <b>Características antropométricas por exceso de peso en el total de pacientes evaluables (n = 426)</b> |                 |                  |                          |                  |                    |
| <b>Sobrepeso (n = 161)</b>                                                                              | 40,6 $\pm$ 9,4  | 74,6 $\pm$ 8,4   | 27,6 $\pm$ 1,2           | 90,8 $\pm$ 7,9   | 12,3 $\pm$ 3,2     |
| <b>Obesidad grado 1 (n = 176)</b>                                                                       | 41,9 $\pm$ 10,6 | 87,1 $\pm$ 10,2  | 31,8 $\pm$ 1,4           | 101,4 $\pm$ 10,8 | 20,2 $\pm$ 7,5     |
| <b>Obesidad grado 2 (n = 68)</b>                                                                        | 44,1 $\pm$ 11,9 | 101,0 $\pm$ 12,2 | 36,6 $\pm$ 1,5           | 111,6 $\pm$ 10,3 | 28,4 $\pm$ 6,8     |
| <b>Obesidad grado 3 (n = 21)</b>                                                                        | 43,5 $\pm$ 10,9 | 123,4 $\pm$ 19,5 | 44,3 $\pm$ 3,5           | 128,7 $\pm$ 12,9 | 42,4 $\pm$ 10,5    |

Resultados expresados en media  $\pm$  desviación estándar (DE).

Se ha utilizado la clasificación de la OMS para la clasificación de sobrepeso y obesidad.

Se observó reducción de peso en todos los tramos de tratamiento evaluados y en todos los grados de exceso ponderal ( $p < 0,001$ ). Al final del tratamiento evaluado la media de peso disminuyó de  $86,4 \pm 16,3$  a  $69,8 \pm 10,8$  kg, siendo la pérdida promedio de  $17,1 \pm 8,0$  kg. El IMC también disminuyó de  $31,6 \pm 4,5$  a  $25,6 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> al final del tratamiento, lo que supuso una reducción media del IMC de  $6,2 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>. La media del porcentaje de pérdida de peso respecto al peso inicial fue de un  $19,2 \pm 6,5\%$  al final del tratamiento, y del  $16,1 \pm 5,9\%$  durante la etapa 1, siendo estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El 94,3% del peso perdido se realizó en la etapa 1 ó etapa Activa. El 53,9% de los pacientes tuvieron una pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y el 40,4% redujo su peso al menos en un 20% (Fig. 1); las distribuciones fueron similares en hombres (59,4% con pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y 35,9% con pérdida de peso de al menos un 20%) y mujeres (52,4% con pérdida de peso de entre el 10% y el 19,9%, y 41,6% con pérdida de peso de al menos un 20%). Se obtuvo una correlación negativa entre edad y porcentaje de peso perdido al final del tratamiento ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,002$ ), y positiva entre el IMC basal y el porcentaje de peso perdido ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,0001$ ).

Un 54,2% ( $n = 231$ ) de todos los pacientes alcanzaron la situación de normopeso, el 91,9% de los clasificados inicialmente como sobrepeso, y el 35,9% de los obesos (obesidad 1: 42,0%, obesidad 2: 11,8%, y obesidad 3: 4,8%). El número de mujeres que alcanzaron el normopeso fue mucho mayor al de los hombres (62,5% vs. 28,2% respectivamente,  $p < 0,001$ ).

En la tabla II se muestra la evolución de las variables ponderales (en general y según la categoría de exceso ponderal). El perímetro de cintura se redujo en  $17,3 \pm 9,5$  cm, observándose una mayor disminución del perímetro de cintura en hombres ( $113,2 \pm 13,6$  al inicio vs.  $94,9 \pm 10,9$  al final) que en mujeres ( $97,4 \pm 12,3$  al inicio vs.  $82,6 \pm 7,8$  al final) ( $p < 0,001$ ).

La duración media del tratamiento (etapa de cetosis y reeducación) fue de  $147,8 \pm 165,4$  días, sin diferencias en función de la edad, pero sí que se encontraron

diferencias entre hombres y mujeres siendo más larga la duración del tratamiento en las mujeres que en los hombres ( $195,3 \pm 186,2$  días frente a  $151,5 \pm 103,6$  días respectivamente,  $p = 0,023$ ), y encontrándose diferencias según el grado de exceso ponderal (sobrepeso:  $143,5 \pm 257,5$  días, obesidad grado 1:  $130,5 \pm 71,5$  días, obesidad grado 2:  $182,1 \pm 86,4$  días, y obesidad grado 3:  $209,9 \pm 97,2$  días;  $p = 0,002$ ). La duración del tratamiento en la etapa activa fue de  $100,9 \pm 166,7$  días, lo que corresponde a un 62,3% del tiempo total de tratamiento.

La evolución de los parámetros analíticos se muestra en la tabla III. Destaca una reducción al final del tratamiento en los valores de glucosa, ácido úrico, colesterol total y colesterol LDL, y triglicéridos, siendo todos ellos estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

En la tabla IV aparecen los datos de los parámetros analíticos en pacientes diabéticos, hipertensos y/o dislipémicos. Analizando el grupo de pacientes diabéticos, las medidas de control metabólico (glucemia, colesterol y fracciones, y triglicéridos) se redujeron, si bien solo se encontró significación estadística para la glucosa (reducción del 28,9%,  $p = 0,034$ ). En el subgrupo de pacientes hipertensos, también se redujeron los parámetros de control metabólico, siendo solo significativo en el caso de la reducción de glucosa al final del tratamiento (reducción del 12,7%,  $p = 0,001$ ) y del colesterol total (reducción del 14,5%,  $p = 0,004$ ). En el subgrupo de pacientes con cualquier tipo de dislipemia, también se observó una mejoría de los parámetros de control metabólico, siendo significativos ( $p < 0,05$ ) en el caso de la glucosa (disminución del 11,7%), del colesterol total (disminución del 11,9%), del colesterol LDL (disminución del 11,3%), del colesterol HDL (aumento del 1,7%), y de los triglicéridos (disminución del 37,9%).

#### Acontecimientos adversos

La aparición de acontecimientos adversos a lo largo de todo el tratamiento se refiere en el 23,7% de pacientes (101 episodios). Destacan el estreñimiento (23,9%),

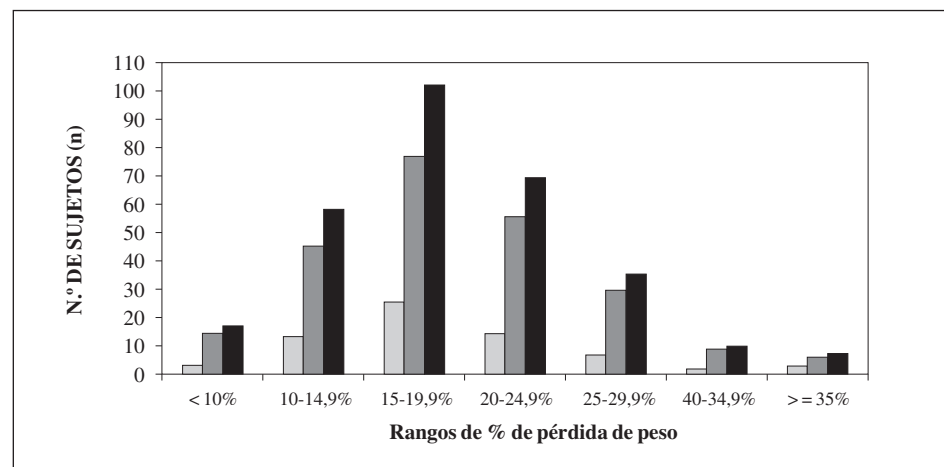


Fig. 1.—Distribución de la pérdida de peso (% respecto del peso inicial) en total y por sexo.

**Tabla II**  
*Evolución ponderal de los pacientes evaluables en función de la clasificación del peso*

|                                  | <i>Etapas</i> | <i>Total</i>  | <i>Sobrepeso</i> | <i>Obesidad grado 1</i> | <i>Obesidad grado 2</i> | <i>Obesidad grado 3</i> |
|----------------------------------|---------------|---------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Peso (kg) *</b>               | Basal         | 86,4 ± 16,3   | 74,6 ± 8,4       | 87,1 ± 10,2             | 101,0 ± 12,2            | 123,4 ± 19,5            |
|                                  | Fin Etapa 1   | 71,2 ± 12,1   | 64,4 ± 7,2       | 71,9 ± 10,1             | 80,2 ± 11,9             | 93,3 ± 13,4             |
|                                  | Fin Etapa 2   | 69,8 ± 10,8   | 63,8 ± 9,0       | 70,0 ± 8,9              | 76,8 ± 10,0             | 86,0 ± 14,8             |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) *</b>  | Basal         | 31,6 ± 4,5    | 27,6 ± 1,2       | 31,8 ± 1,4              | 36,6 ± 1,5              | 44,3 ± 3,5              |
|                                  | Fin Etapa 1   | 26,2 ± 2,9    | 24,0 ± 1,2       | 26,4 ± 1,7              | 29,5 ± 2,2              | 32,9 ± 3,1              |
|                                  | Fin Etapa 2   | 25,6 ± 2,9    | 23,5 ± 1,8       | 25,5 ± 1,6              | 28,0 ± 2,3              | 32,1 ± 3,3              |
| <b>Reducción cintura (cm)</b>    | Fin Etapa 1   | 15,7 ± 9,5    | 11,1 ± 4,4       | 17,1 ± 11,2             | 16,6 ± 6,0              | 33,6 ± 8,8              |
|                                  | Fin Etapa 2   | 17,3 ± 9,5    | 12,3 ± 5,1       | 19,1 ± 11,9             | 20,8 ± 6,2              | 26,5 ± 7,3              |
| <b>Peso perdido (kg) *</b>       | Fin Etapa 1   | 14,2 ± 7,6    | 9,4 ± 2,9        | 14,5 ± 4,8              | 19,7 ± 6,3              | 35,0 ± 10,3             |
|                                  | Fin Etapa 2   | 17,1 ± 8,0    | 11,5 ± 3,7       | 17,3 ± 5,3              | 23,8 ± 7,9              | 33,1 ± 10,8             |
| <b>Porcentaje peso perdido *</b> | Fin Etapa 1   | 16,1 ± 5,9    | 12,7 ± 3,5       | 16,8 ± 5,0              | 19,6 ± 5,7              | 27,2 ± 6,7              |
|                                  | Fin Etapa 2   | 19,2 ± 6,5    | 15,3 ± 4,5       | 19,8 ± 5,5              | 23,5 ± 6,8              | 27,6 ± 7,1              |
| <b>Días de tratamiento *</b>     | Fin Etapa 1   | 100,9 ± 166,7 | 92,9 ± 251,6     | 89,5 ± 44,6             | 132,1 ± 89,1            | 165,0 ± 66,1            |
|                                  | Fin Etapa 2   | 147,8 ± 165,4 | 143,5 ± 257,5    | 130,5 ± 71,5            | 182,1 ± 86,4            | 209,9 ± 97,2            |

\* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ( $p < 0,001$ ).

Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

Se ha utilizado la clasificación de la OMS para la clasificación de sobrepeso y obesidad.

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla III**  
*Evolución de los niveles analíticos evaluados en la población evaluable.*  
*Cambios a la semana y al final de cada una de las etapas de tratamiento*

|                            | <i>Basal</i> | <i>Semana</i> | <i>Fin Etapa 1</i> | <i>Fin Etapa 2</i> |
|----------------------------|--------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Glucosa (mg/dl) *          | 91,9 ± 14,2  | 75,6 ± 10,4   | 81,7 ± 11,7        | 83,5 ± 12,5        |
| Creatinina (mg/dl)         | 0,8 ± 0,2    | 0,8 ± 0,2     | 0,8 ± 0,2          | 0,8 ± 0,2          |
| Urea (mg/dl)               | 32,2 ± 8,2   | 32,0 ± 7,7    | 33,3 ± 7,7         | 33,2 ± 8,7         |
| Ácido Úrico (mg/dl) *      | 4,8 ± 1,3    | 5,2 ± 1,7     | 4,7 ± 1,4          | 4,2 ± 1,4          |
| Colesterol Total (mg/dl) * | 203,8 ± 40,7 | 163,8 ± 35,0  | 174,1 ± 32,0       | 182,7 ± 32,9       |
| Colesterol HDL (mg/dl)     | 53,6 ± 13,6  | 54,9 ± 16,0   | 50,7 ± 13,3        | 52,1 ± 11,6        |
| Colesterol LDL (mg/dl) *   | 130,1 ± 35,7 | 109,7 ± 32,2  | 108,5 ± 28,1       | 114,2 ± 30,2       |
| Triglicéridos (mg/dl) *    | 115,1 ± 79,9 | 87,4 ± 34,5   | 88,8 ± 40,2        | 88,1 ± 38,2        |
| GOT (U/L)                  | 22,0 ± 10,9  | 22,9 ± 9,5    | 21,1 ± 8,4         | 20,6 ± 7,0         |
| GPT (U/L)                  | 26,2 ± 17,3  | 26,5 ± 15,4   | 25,1 ± 18,2        | 27,8 ± 32,5        |
| GGT (U/L) *                | 27,3 ± 29,5  | 20,3 ± 11,8   | 17,9 ± 12,1        | 29,8 ± 50,3        |
| Sodio (mEq/l) *            | 139,6 ± 2,9  | 140,1 ± 2,5   | 140,7 ± 2,5        | 140,5 ± 2,9        |
| Potasio (mEq/l) *          | 4,4 ± 0,4    | 4,5 ± 0,4     | 4,5 ± 0,4          | 4,5 ± 0,6          |
| Cloro (mEq/l)              | 104,8 ± 5,3  | 103,9 ± 3,5   | 105,0 ± 3,1        | 105,5 ± 4,4        |
| Calcio (mg/dl)             | 9,2 ± 1,1    | 9,4 ± 0,7     | 9,4 ± 0,8          | 9,4 ± 0,5          |
| Magnesio (mEq/l)           | 2,0 ± 0,5    | 2,1 ± 0,5     | 2,0 ± 0,4          | 2,1 ± 0,6          |

\* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ( $p < 0,05$ ).

Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

astenia (11,6%), cefalea (11,0%), y pérdida de cabello e hipotensión ortostática (ambos 10,3%) como los más frecuentes. Los restantes acontecimientos adversos fueron diarrea (7,74%), elevación de enzimas hepáticas, calambres y náuseas (4,52% los tres), debilidad muscular (3,87%), hiperuricemia y edemas (ambos 3,23%), crisis gotosa y pesadez piernas (ambos 0,6%).

El 69,7% ( $n = 108$ ) de los episodios adversos fue considerada de intensidad leve, el 26,4% ( $n = 41$ ) de intensidad moderada, y un 2,6% ( $n = 4$ ) de intensidad severa (1 caso de diarrea, 1 caso de elevación de enzimas hepáticas y 2 casos de estreñimiento), no realizándose ninguna acción en el 40,0% de los casos, condicionando tratamiento específico en el 55,5% de los casos, y la

**Tabla IV**  
*Cambios en los parámetros analíticos al final del tratamiento en pacientes diabéticos, hipertensos y/o dislipémicos evaluables*

|                              | <i>Basal</i>  | <i>Fin Etapa 2</i> |
|------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Diabetes (n = 10)</b>     |               |                    |
| Glucosa (mg/dl)*             | 134,0 ± 29,3  | 95,3 ± 20,2        |
| Ácido Úrico (mg/dl)          | 6,1 ± 0,8     | 4,9 ± 1,2          |
| Creatinina (mg/dl)           | 0,94 ± 0,1    | 0,9 ± 0,0          |
| Colesterol Total (mg/dl)     | 198,6 ± 42,3  | 195,7 ± 63,5       |
| Colesterol HDL (mg/dl)       | 53,3 ± 8,8    | 54,0 ± 28,3        |
| Colesterol LDL (mg/dl)       | 131,0 ± 31,7  | 142,0 ± 53,7       |
| Triglicéridos (mg/dl)        | 177,7 ± 93,8  | 85,5 ± 16,3        |
| <b>Hipertensión (n = 44)</b> |               |                    |
| Glucosa (mg/dl)*             | 99,7 ± 22,1   | 87,0 ± 11,6        |
| Ácido Úrico (mg/dl)          | 5,4 ± 1,2     | 4,5 ± 1,6          |
| Creatinina (mg/dl)           | 0,9 ± 0,2     | 0,9 ± 0,2          |
| Colesterol Total (mg/dl)*    | 212,2 ± 42,2  | 181,5 ± 37,1       |
| Colesterol HDL (mg/dl)       | 51,0 ± 13,7   | 46,2 ± 7,4         |
| Colesterol LDL (mg/dl)       | 133,3 ± 38,4  | 115,2 ± 29,4       |
| Triglicéridos (mg/dl)        | 156,8 ± 114,6 | 101,4 ± 31,7       |
| <b>Dislipemia (n = 59)</b>   |               |                    |
| Glucosa (mg/dl)*             | 98,8 ± 23,0   | 87,2 ± 12,6        |
| Ácido Úrico (mg/dl)          | 5,8 ± 1,3     | 5,6 ± 1,0          |
| Creatinina (mg/dl)           | 0,9 ± 0,2     | 1,0 ± 0,2          |
| Colesterol Total (mg/dl)*    | 240,0 ± 34,8  | 211,4 ± 41,6       |
| Colesterol HDL (mg/dl)*      | 51,8 ± 14,1   | 52,7 ± 13,4        |
| Colesterol LDL (mg/dl)*      | 156,3 ± 30,0  | 138,7 ± 35,4       |
| Triglicéridos (mg/dl)*       | 179,7 ± 110,0 | 111,5 ± 47,1       |

\* Diferencias significativas entre etapas de tratamiento ( $p < 0,05$ ).  
Resultados expresados en media ± desviación estándar (DE).

retirada del tratamiento en el 1,3% restante (2 pacientes, uno de ellos por colelitiasis).

La frecuencia de aparición de acontecimientos adversos se relaciona significativamente con la edad observándose una disminución de la presencia de los mismos conforme aumenta la edad (16-30 años: 30,6%, 31-40 años: 26,6%, 41-50 años: 22,5% y 51-65 años: 12,1%,  $p = 0,02$ ). No se detectó relación de la aparición de acontecimientos adversos con el sexo a pesar de ser más frecuentes en mujeres que en hombres (24,5% frente a 15,5% respectivamente,  $p = 0,06$ ), ni con el grado de exceso de peso (sobrepeso: 21,7%, obesidad grado 1: 22,2%, obesidad grado 2: 26,5% y obesidad grado 3: 14,3%;  $p = 0,68$ ).

El ionograma y la función hepática se mostraron estables y dentro de la normalidad en todas las fases de tratamiento (ver tabla III).

#### *Pacientes no evaluables*

Del total de pacientes incluidos, 462 fueron considerados como no evaluables y excluidos del análisis por

no disponerse de los datos de las 2 etapas que se pretendía evaluar en este estudio.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes evaluables y no evaluables en cuanto a las características demográficas basales, si bien los no evaluables eran un poco más jóvenes y tenían algo más de sobrepeso (Tabla I). Entre los pacientes no evaluables, el 30,74% presentaban sobrepeso, el 38,1% presentaban obesidad 1, el 19,1% presentaban obesidad 2 y el 12,1% presentaban obesidad 3.

Entre los pacientes no evaluables la media de peso disminuyó de  $90,4 \pm 18,6 \text{ kg/m}^2$  a  $78,3 \pm 15,2 \text{ kg/m}^2$ , con una pérdida promedio de  $12,1 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$ , correspondiente a una pérdida del 13,4% del peso original. El 23,8% ( $n = 110$ ) de los pacientes no evaluables alcanzaron el normopeso (un 62,6% de los pacientes con sobrepeso inicial, un 11,4% de pacientes con obesidad 1 inicial y un 1,1% de pacientes con obesidad 2 inicial).

La aparición de acontecimientos adversos se refirió en el 16,23% de los pacientes no evaluables (117 episodios), destacando estreñimiento (28,2%), cefalea (18,8%) y náuseas (10,3%) como los más frecuentes. El 60,1% ( $n = 71$ ) de los acontecimientos adversos fue considerado de intensidad leve, el 35,0% ( $n = 41$ ) de intensidad moderada y el 4,3% ( $n = 5$ ) de intensidad severa.

#### **Discusión**

Numerosos antecedentes en la bibliografía desde los últimos 30 años han demostrado la eficacia en la reducción de peso, a corto y medio plazo, de las denominadas VLCD con muy bajo contenido glucídico. Sin embargo, todavía existen pocas publicaciones como las de Torgerson<sup>21</sup> y Vogels<sup>22</sup> en las que el tratamiento ponderal se prolongue más allá de la típica VLCD mediante el acondicionamiento posterior hacia una LCD que continúe con una reducción más progresiva, y posterior equilibrio alimentario una vez alcanzado el objetivo, tal como el método PronoKal<sup>®</sup> promueve. El principal beneficio es la gran pérdida de peso que se produce en poco tiempo; así tras realizar el método PronoKal<sup>®</sup> se observa como en una media de 3 meses se han obtenido pérdidas medias de aproximadamente 17 kg, consistente con las cifras de pérdida de peso reportadas en otros trabajos<sup>13,15,23</sup>. Sin embargo, esta pérdida de peso obtenida, aunque apreciable y similar a la de otros estudios, puede verse infraestimada debido a la inclusión en el protocolo de pacientes con sobrepeso, y por tanto con menor expectativa de pérdida de peso, en comparación con los otros estudios en los que sólo se incluyen pacientes con obesidad. Esta pérdida de peso supuso una reducción media de al menos 20% de peso inicial en el 40% de los pacientes, de entre el 10% y el 20% de peso en el 54% de los pacientes y de al menos el 10% de peso en el 94% de los pacientes. Según las publicaciones al respecto, una pérdida de al menos el 10% respecto del peso inicial es suficiente para conseguir efectos beneficiosos en parámetros pro-inflamatorios y de clara



influencia sobre el riesgo cardiovascular, como son la glucemia y resistencia a la insulina, la tensión arterial, el perfil lipídico, la circunferencia de cintura y las citoquinas, entre el 10-15% de pérdida es apreciable en la mejora de la función respiratoria, con una corrección completa del síndrome de apnea del sueño cuando se obtienen pérdidas superiores al 20%. Además, en varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que la pérdida voluntaria de peso, y su mantenimiento es capaz de reducir la mortalidad global en adultos entre un 20-25%, de forma independiente<sup>5</sup>.

Destaca en los resultados el gran porcentaje de pacientes que alcanzó el normopeso (54,2%), incluso entre los inicialmente clasificados como obesos (35,9%), conociendo las limitaciones que el cálculo del IMC supone, por lo que muchos de los pacientes con IMC discretamente superior a 25 kg/m<sup>2</sup> probablemente tengan un peso magro adecuado. La cifra de normopeso obtenido puede verse incrementada debido a la inclusión de pacientes con sobrepeso, con más facilidad de alcanzar dicho normopeso.

Aunque en el presente trabajo no se estudió específicamente el cambio en la composición corporal, sí se objetiva una reducción equivalente en el perímetro abdominal, de 17 cm al final del tratamiento, medida asociada sistemáticamente a la presencia de masa grasa intra-abdominal. Esta reducción sería consistente y equivalente a una pérdida de masa grasa en torno al 80% del peso total perdido, similar al de los estudios previos con VLCD<sup>15,24-28</sup>, de ahí la reconocida importancia de preservar la masa magra con la utilización de una cantidad adecuada de proteínas de alta calidad como en el método PronoKal<sup>®29</sup>. Con dicho método, el mantenimiento de la masa muscular es mayor que la obtenida en las dietas LCD equilibradas, probablemente por un mayor mantenimiento del gasto energético basal en las VLCD<sup>30</sup>, y mejor recuperación de gasto energético durante las fases de reeducación alimentaria en relación con el nuevo peso<sup>30,31</sup>.

La mejora de los parámetros analíticos básicos de control de riesgo metabólico es evidente. En todos los estudios con VLCD se ha puesto de manifiesto una precoz y rápida mejora en las morbilidades asociadas como diabetes mellitus, hipertensión o dislipemia<sup>33</sup>. Usualmente, la mejora del control glicémico se obtiene durante la primera semana de tratamiento<sup>27,34,35</sup>, y requiere el ajuste de la medicación hipoglicémica. En el presente estudio se observa una reducción estadísticamente significativa en los niveles de glucemia durante todo el proceso, aun cuando se retira toda la medicación hipoglicémica oral antes de iniciar el tratamiento y se reduce a menos de la mitad la terapia insulínica.

En el presente trabajo, la mejora de los parámetros de riesgo cardiovascular se observa en todos los pacientes, siendo muy importante y significativa en aquellos pacientes con patologías asociadas y en los que la disminución en los niveles de lípidos supondría una reducción extra en el riesgo cardiovascular asociado. La reducción media de colesterol total, colesterol LDL y

triglicéridos, así como el incremento de los niveles de colesterol HDL son similares a los encontrados en otros trabajos donde el colesterol total se reduce entre un 5-25% desde las primeras 6 semanas, paralelamente a la reducción del colesterol LDL y el incremento del colesterol HDL<sup>28,36-39</sup>, y similares y a los objetivos que se pretende obtener con el tratamiento farmacológico hipolipemiante clásico. Pero cabe destacar de forma clara que esta mejora se produce incluso cuando muchos de los pacientes inicialmente tratados no reciben tratamiento farmacológico desde el inicio, y los restantes ven reducida la dosis farmacológica por mejora del control metabólico.

La seguridad de método PronoKal<sup>®</sup> se pone de manifiesto por la baja incidencia de efectos adversos (24%) y de carácter leve-moderada fundamentalmente (96,1%). Y se corresponde con el control estricto y frecuente de los pacientes, de tal manera que la dosificación de suplementos, agua y medicación previa se modifican en función de las demandas personales del paciente. La aparición de crisis gotosa (en el presente estudio, 1 caso, previamente hiperuricémico), se ha descrito previamente en otras series<sup>40</sup>, siendo también de aparición fundamentalmente en pacientes con hiperuricemia previa, a pesar de que se aconseja la reducción de los niveles de ácido úrico y la hidratación abundante previa a la inclusión. El desarrollo de cálculos biliares en los pacientes con exceso de peso es frecuente, sobre todo en mujeres por diversos mecanismos, y una rápida pérdida de peso parece estar implicada en un incremento de la litogenicidad, como se ha puesto de manifiesto en varios estudios en los que se ha objetivado la aparición de litiasis biliar por ultrasonografía en pacientes en tratamiento con VLCD hasta en un 11%, sin embargo sólo el 23% de ellos desarrollaron síntomas<sup>41</sup>, si bien la causa directa no puede ser atribuida a la dieta *per se*, y parece más relacionada con el volumen de peso perdido y el peso inicial. En el presente estudio sólo 1 paciente desarrolló clínica de coledolitiasis y fue retirado del estudio; no es protocolo la realización de ultrasonografía previa al inicio de tratamiento en el método PronoKal<sup>®</sup> por lo que no se puede afirmar nada en cuanto a la incidencia de desarrollo de coledolitiasis asintomática.

El presente estudio tiene varias limitaciones que se comentan a continuación. En primer lugar, sólo son incluidos en el estudio analítico profundo aquellos pacientes que completaron, al menos, las dos etapas de tratamiento (incluyendo hasta al menos la fase 5), ya que se pretende evaluar la eficacia y seguridad de un método (PronoKal<sup>®</sup>) definido por esas dos etapas y una posterior de mantenimiento, no considerando que hayan realizado el método aquellos pacientes que no cumplen estas premisas; sin embargo se considera que, a pesar de las pequeñas diferencias entre los dos grupos, se podrían extrapolar resultados si de todos ellos se dispusiera de datos.

En segundo lugar, debido a que es un estudio multicéntrico, hay que considerar la heterogeneidad de los

métodos analíticos utilizados, así como la variabilidad interpersonal de las medidas antropométricas realizadas. Es por ello que no se incluyeron entre las variables a estudio medidas encaminadas al análisis de los diferentes componentes corporales (masa grasa, masa muscular, etc.), ya que ni la medida de pliegues corporales ni el uso de aparatos de medida más específicos (impedanciometría, DEXA) eran comunes para todos los investigadores. Y, aunque el índice de masa corporal no diferencia entre composición de tejido graso y muscular, se indica actualmente como referencia estándar del estado ponderal en adultos, conociéndose sus limitaciones.

En tercer lugar, el presente estudio no pretende evaluar la eficacia a largo plazo; es por ello que no se establecen conclusiones respecto de la evolución ponderal después del tercer mes de mantenimiento. Dichas conclusiones se espera que puedan ser establecidas hasta los dos años de seguimiento, a través de otro estudio ya en marcha.

En varios estudios se ha determinado que los programas de pérdida de peso son poco eficaces a largo plazo. Ahora bien, Anderson<sup>42</sup> en su estudio a largo plazo observó un mantenimiento del peso (definido como mantenimiento de una pérdida de peso de más del 10% del peso inicial) entre el 31% y 25% a 3 y 7 años respectivamente en pacientes bajo tratamiento con dieta VLCD intensiva y terapia conductual, de forma similar al estudio de Wadden con un 26,4% de éxito a los 5 años con un programa similar<sup>23</sup>, si bien son resultados mejores a antiguos estudios. Aunque la re-ganancia de peso parece ser la norma, los beneficios que se obtienen con la pérdida moderada pero prolongada de peso ya se han comentado anteriormente.

En conclusión, el tratamiento dietético mediante el método Pronokal® cuando se realiza de forma completa, es un método eficaz y seguro para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad, y la mejoría de factores de riesgo cardiovascular. Pretende ser un método que siga de forma rigurosa y estricta el protocolo validado de tratamiento con VLCD y posterior reeducación alimentaria, con un ineludible control clínico y analítico riguroso y muy frecuente sobre el paciente, y un apoyo multidisciplinar durante el tratamiento y a medio y largo plazo, a fin de obtener una apreciable y mantenida pérdida de peso que mejore la calidad y esperanza de vida del paciente con exceso de peso.

## Agradecimientos

El proyecto fue financiado por Protein Supplies S.L. (Barcelona) con el aval de la Asociación Médica Española de Dieta proteinada (AMEDPRO).

Los autores agradecen su colaboración a los médicos investigadores del estudio retrospectivo Promesa I, a Esther Pellicer por su ayuda en la preparación del manuscrito y a Recerca Clínica por su trabajo con el análisis estadístico.

## Referencias

1. World Health Organisation. Global Strategy on diet, physical activity and Health. Genève, Switzerland: World Health Organisation 2004.
2. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200-10.
3. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
5. Bray GA. Risk of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 787-804.
6. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and Economic Consequences of Overweight in Adolescence and Young Adulthood. *N Engl J Med* 1993; 329: 1008-12.
7. Estudio de costes económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. En: Productos Roche SA: Estudio Prospectivo Delphi. Libro Blanco. Costes sociales y Económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (Hipertensión, Hiperlipidemias y Diabetes). 1999, pp. 51-66.
8. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3: 211-6.
9. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397-415.
10. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, Sundström J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 953-61.
11. Malandrucio I, Pasqualetti P, Giordani I, Manfellotto D, De Marco F, Alegiani F y cols. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 609-13.
12. Saris WH. Very-Low-Calorie Diets and Sustained Weight Loss. *Obes Res* 2001; 9: 295S-301S.
13. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD y cols. Efficacy and Safety of Low-Carbohydrate Diets. A Systematic Review. *JAMA* 2003; 289: 1837-50.
14. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio A. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-23.
15. Volek JS, Sharman MJ, Gómez AL, Judelson DA, Rubin MR, Watson G y cols. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab* 2004; 1: 13.
16. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ y cols. Effects of Low-Carbohydrate vs Low-Fat Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 13: 285-93.
17. Very low-calorie diets. National Task Force on the prevention and treatment of obesity. National Institutes of Health. *JAMA* 1993; 270: 967-74.
18. <http://www.pronokal.com/>
19. World Health Organization, "Obesity and Overweight," July 2009, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

21. Torgerson JS, Lissner L, Lindroos AK, Kruijer H, Sjostrom L. VLCD plus dietary and behavioural support versus support alone in the treatment of severe obesity. A randomised two-year clinical trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 987-94.
22. Vogels N, Westerterp-Plantenga M. Successful Long-term Weight Maintenance: A 2-year Follow-up. *Obesity* 2007; 15: 1258-66.
23. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989; 13 (Suppl. 2): 39-46.
24. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA, Mullen JL. Long-term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients. *JAMA* 1990; 264: 707-11.
25. Foster GD, Wadden TA, Feurer ID, Jennings AS, Stunkard AJ, Crosby LO y cols. Controlled trial of the metabolic effects of a very low calorie diet: short- and long-term effects. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 167-72.
26. Willi SM, Oexmann MJ, Wright NM, Collop NA, Key LL Jr. The effects of a high-protein, low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity: body composition, blood chemistries, and sleep abnormalities. *Pediatrics* 1998; 101: 61-7.
27. Meckling KA, Gauthier M, Grubb R, Sanford J. Effects of a hypocaloric, low-carbohydrate diet on weight loss, blood lipids, blood pressure, glucose tolerance, and body composition in free-living overweight women. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 1095-105.
28. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gomez AL, Scheett TP y cols. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002; 51: 864-70.
29. Hoffer JC, Froidevaux F, Schutz Y, Christin L, Jequier E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 35-42.
30. Garrow JS, Summerbell CD: Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 1-10.
31. Ravussin E, Swinburn BA. Effect of caloric restriction and weight loss on energy expenditure. In: Wadden TA, Van Itallie TB, eds. *Treatment of the Seriously Obese Patient*. New York, NY: Guilford Press 1992. pp. 163-89.
32. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, García-Lago E y cols. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012; 307: 2627-34.
33. Palgi A, Read JL, Greenberg I, Hoffer MA, Bistrian BR, Blackburn GL. Multidisciplinary treatment of obesity with a protein-sparing modified fast: results in 688 outpatients. *Am J Public Health* 1985; 75: 1190-4.
34. Amatruda JM, Richeson JF, Welle SL, Brodows RG, Lockwood DH. The safety and efficacy of a controlled low-energy ('very low calorie') diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch Intern Med* 1988; 148: 873-7.
35. Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with Type 2 diabetes in secondary failure: outcome after 1 year. *Diabet Med* 2003; 20: 319-24.
36. Hoffer LJ, Bistrian BR, Young VR, Blackburn GL, Matthews DE. Metabolic effects of very low calorie diets. *J Clin Invest* 1984; 73: 750-8.
37. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Weight loss with very-low-calorie diet and cardiovascular risk factors in moderately obese women: one-year follow-up study including ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 661-6.
38. Vermeulen A. Effects of a short-term (4 weeks) protein sparing modified fast on plasma lipids and lipoproteins in obese women. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 133-42.
39. Hammer SC, Snel M, Lamb J, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H y cols. Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function. *J Am Coll Cardiol* 2008; 12: 1006-12.
40. Wadden TA, Van Itallie TB, Blackburn GL. Responsible and irresponsible use of very-low-calorie diets in the treatment of obesity. *JAMA* 1990; 263: 83-8.
41. Ko CW, Lee SP. Obesity and gallbladder disease. In: Bray GA, Bouchard C, James WP, ed. *Handbook of obesity: etiology and pathophysiology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 2004. pp. 919-34.
42. Anderson JW, Vichitbandra S, Qian W, Kryscio RJ. Long-term weight maintenance after an intensive weight-loss program. *J Am Col Nutr* 1999; 18: 620-7.



Original / Obesidad

# Obesity coexists with malnutrition? adequacy of food consumption by severely obese patients to dietary reference intake recommendations

Jaqueline Driemeyer Correia Horvath<sup>1,2,3</sup>, Mariana Laitano Dias de Castro<sup>1,3</sup>, Natália Kops<sup>4</sup>,  
Natasha Kruger Malinoski<sup>4</sup> and Rogério Friedman<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Graduate Program in Endocrinology. UFRGS School of Medicine. <sup>2</sup>Center of Health Sciences. Program in Dietetics. UCS.

<sup>3</sup>Department of Endocrinology. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. <sup>4</sup>Undergraduate Program in Dietetics. UFRGS School of Medicine. <sup>5</sup>Department of Internal Medicine. UFRGS School of Medicine. Brazil.

## Abstract

To assess the adequacy of food intake in severely obese patients and describe their main nutritional deficiencies on the basis of Dietary Reference Intakes (DRIs). Patients on a waiting list for bariatric surgery were sequentially recruited from March 2010 to November 2011. All subjects underwent nutritional status assessment (anthropometry, dietary recall and semi-structured interview), socioeconomic evaluation (Brazilian Association of Research Companies criteria) and laboratory testing (glucose/hormone/lipid panel). A total of 77 patients were assessed, 50 of whom (76.6%) were female. Mean age was 44.48±12.55 years. The most common comorbidities were hypertension (72.4%), binge eating disorder (47.4%), type 2 diabetes mellitus (32.9%), sleep apnea (30.3%) and dyslipidemia (18.4%). Macronutrient intake was largely adequate, in view of the high calorie intake. However, some micronutrient deficiencies were present. Only 19.5% of patients had an adequate intake of potassium, 26.0% of calcium, and 66.2% of iron. All subjects consumed more than the minimum recommended intake of sodium, with 98.7% reaching the upper limit. B-complex vitamin intake was satisfactory (adequate in >80% of subjects), but lipid-soluble vitamin (A, D, E) intake often fell short of the RDI. The diet of severely obese patients is unbalanced, with high calorie intake paralleled by insufficient micronutrient intake. When these patients are assessed and managed, qualitative dietary changes should be considered in addition to routine caloric restriction.

(Nutr Hosp. 2014;29:292-299)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7053

Key words: Obesity. Food consumption. Dietary Reference Intakes (DRI).

## ¿OBESIDAD COEXISTE CON LA DESNUTRICIÓN? ADECUACIÓN DEL CONSUMO DE ALIMENTOS DE LOS PACIENTES OBESOS A LAS RECOMENDACIONES DE INGESTA DIETÉTICA DE REFERENCIA

### Resumen

Evaluar la adecuación de la dieta de los pacientes con obesidad severa y describir las principales deficiencias nutricionales a través del DRI. Los pacientes fueron seleccionados de forma secuencial, lo que indica la cirugía bariátrica en el periodo de marzo 2010 a noviembre 2011. Todos los pacientes fueron sometidos a la evaluación del estado nutricional (antropometría y la ingesta dietética) y metabólicos (perfiles de lípidos, hormonas y glucosa). Se evaluaron 77 pacientes (edad media ± DE) de 44,48 ± 12,55 años. Cincuenta pacientes (76,6% de la muestra) eran mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (72,4%), trastorno por atracón (47,4%), diabetes mellitus (32,9%), apnea del sueño (30,3%) y la dislipemia (18,4%). El consumo de nutrientes fue generalmente adecuada, teniendo en cuenta la ingesta calórica alta. Sin embargo, se identificaron algunas deficiencias de micronutrientes. Sólo 19,5% de los pacientes alcanzar la ingesta recomendada mínima de potasio, de calcio 26,0%, y 66,2% de hierro. En cuanto a sodio, toda la muestra alcanza el mínimo recomendado, sin embargo, llegar a la UL 98,7% para el sodio. Las vitaminas del grupo B han evaluado el consumo satisfactorio, llegando a más del 80% de las necesidades, pero las vitaminas liposolubles A, D y E se consume a menudo por debajo de la ingesta diaria recomendada. La dieta del paciente obeso no está equilibrado. Un gran consumo de calorías se acompaña de una ingesta deficiente de micronutrientes. En la evaluación de estos pacientes, cambios en la dieta cualitativos deben ser considerados simultáneamente con la restricción calórica.

(Nutr Hosp. 2014;29:292-299)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7053

Palabras clave: Obesidad. Consumo de alimentos. Recomendaciones de ingesta dietética.

**Correspondence:** Jacqueline Driemeyer C. Horvath Horvath  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
E-mail: nut.jaquelinehorvath@gmail.com

Recibido: 5-V-2013.

1.ª Revisión: 21-X-2013.

Aceptado: 22-XI-2013.



## Introduction

Bariatric surgery is regarded as the most effective therapy for substantial weight reduction and weight loss maintenance in patients with severe obesity. However, it carries the risk of specific nutritional deficiencies that increase postoperative morbidity and mortality and must be identified and addressed<sup>1-3</sup>. Adults whose diets do not provide an adequate intake of calories, protein, or other nutrients required for tissue homeostasis and repair are considered malnourished<sup>4</sup>.

There have been few reports on the preoperative nutritional status of these patients. From a cultural standpoint, obesity is regarded as an “overnourished” state, and the image of obese individuals is not associated with any specific nutritional deficiencies. In fact, the detailed assessment of food consumption, and of certain dietary behaviors as risk factors in the obese patient is often hindered by the characteristics of the available instruments and methods, which discourage their use in routine clinical practice. Underreporting, which is common in these patients, may also be a contributing factor<sup>5</sup>. Therefore, the description of dietary intake patterns in the obese population remains controversial, particularly with respect to micronutrients.

Several studies have reported micronutrient deficiencies after bariatric surgery. In some cases, these deficiencies may lead to clinical manifestations, ranging from mild, transient disturbances to irreversible neurologic changes. Clinical symptoms range from sensory neuropathy to frank encephalopathy and are most commonly caused by thiamine, copper, and vitamin B complex deficiency<sup>6</sup>. There is little data on preoperative micronutrient deficiencies in morbidly obese patients. Some studies have reported vitamin D deficiency as the most prevalent of these, affecting 57% to 94% of severely obese persons<sup>1,3</sup>. Calcium, magnesium, vitamin B6, and iron deficiency have also been described<sup>1,37</sup>. In the long run, these nutrient deficiencies may have yet-unknown impacts, particularly when associated with the deficiencies induced by bariatric surgery.

Food consumption before bariatric surgery in the severely obese is a factor that warrants more thorough investigation, as it can aid recovery and maintenance of adequate nutritional status in the postoperative period. As expected, the calorie intake of obese individuals is usually excessive; nevertheless, insufficient intake of essential nutrients may occur, leading to undiagnosed deficiencies. Within this context, the objective of this study was to assess food consumption by severely obese patients and describe their main nutritional deficiencies on the basis of Dietary Reference Intake (DRI).

## Patients and Methods

All morbidly obese patients referred to the outpatient Endocrinology clinic –general center of endocrinology-

ical diseases treatment– of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) for evaluation of a potential indication of bariatric surgery, according to the Brazilian guidelines<sup>8</sup>, between March 2010 and November 2011 were sequentially invited to take part in the study. All 140 invited patients agreed to participate, however only 77 completed all evaluations. All prospective subjects were informed of the nature of the study and gave written informed consent for participation.

Nutritional status assessment included anthropometric examination and an evaluation of food consumption. The anthropometric parameters assessed were weight, height, mid-upper arm circumference (MUAC), waist circumference (WC), and hip circumference (HC). Weight (kg) was measured with a digital physician scale (Filizola, Brazil, resolution 0.1 kg) while barefoot and wearing lightweight clothes. Height (m) was measured with a wall-mounted stadiometer (Sanny, Brazil), with the patient standing and the head aligned in the Frankfurt plane. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight by the height squared. MUAC (cm) was measured at the midpoint between the acromion and olecranon, over the posterior aspect of the relaxed arm on the non-dominant side. WC (cm) was measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest. HC (cm) was measured at the level of the greatest protrusion of the gluteal area. The waist-to-hip ratio (WHR) was then calculated. All circumferences were measured using non-stretch fiberglass measuring tape (Wiso, Brazil). All measurements were performed in accordance with Brazilian Ministry of Health Food and Dietary Surveillance System recommendations<sup>9</sup>.

Assessment of dietary intake included three 24-hour dietary recalls, with foods weighed and measured using digital kitchen scales and a measuring cup<sup>10,11</sup> and a semi-structured nutritional interview. Nutritional calculations were carried out with the Nutribase 7.18 software (CyberSoft, USA). The basal metabolic rate (BMR) was calculated on the basis of established formulae for overweight adult men and women<sup>12</sup>. The DRIs used for analysis and comparison are listed in table I<sup>12-17</sup>.

The metabolic panel consisted of measurement of the following parameters: triglyceride (TG) and total cholesterol (TCHOL) levels, by the enzymatic colorimetric method (Hitachi 917, Roche, Brazil); HDL cholesterol, by a homogeneous enzymatic colorimetric assay (Hitachi 917, Roche, Brazil), LDL cholesterol, estimated by the Friedewald formula<sup>18</sup>; serum glucose, by the colorimetric glucose oxidase method (Hitachi 917, Roche, Brazil); glycated hemoglobin (A1c%) by immunoturbidimetric assay (Hitachi 917, Roche, Brazil); insulin, TSH, and T4 by electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) (Modular E-170, Roche, Brazil); C-reactive protein (CRP) by nephelometry (BNII Nephelometer, DSP, Brazil); and total serum calcium, by the *o*-cresolphthalein complexone method (Hitachi 917 Roche, Brazil). All tests were performed at the Clinical Pathology Service of the hospital. Any



| <b>Table I</b><br><i>Recommended nutrient intakes</i>            |            |            |           |           |
|------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| <i>Nutrient</i>                                                  | <i>EAR</i> | <i>RDA</i> | <i>AI</i> | <i>UL</i> |
| <b>Protein (g/kg/day)</b> (Males and females, > 18 y)            | 0.66       | 0.8        | –         | –         |
| <b>Protein, % calories from</b> (Males and females, > 18 y)      | –          | 10-35      | –         | –         |
| <b>Carbohydrate (g/day)</b> (Males and females, > 18 y)          | 100        | 130        | –         | –         |
| <b>Carbohydrate, % calories from</b> (Males and females, > 18 y) | –          | 45-65      | –         | –         |
| <b>Lipids, % calories from</b> (Males and females, > 18 y)       | –          | 20-35      | –         | –         |
| <b>Fiber (g/day)</b>                                             |            |            |           |           |
| Males, 18-50 y                                                   | –          | –          | 38        |           |
| Males, > 51 y                                                    | –          | –          | 30        |           |
| Females, 18-50 y                                                 | –          | –          | 25        |           |
| Females, > 51 y                                                  | –          | –          | 21        |           |
| <b>Calcium (mg/day)</b>                                          |            |            |           |           |
| Males, 18-70 y                                                   | 800        | 1000       | –         | 2500      |
| Males, > 71 y                                                    | 1000       | 1200       | –         | 2000      |
| Females, 18-50 y                                                 | 800        | 1000       | –         | 2500      |
| Females, > 51 y                                                  | 1000       | 1200       | –         | 2000      |
| <b>Iron (mg/day)</b>                                             |            |            |           |           |
| Males, > 18 y                                                    | 6          | 8          | –         | 45        |
| Females, 18-50 y                                                 | 8.1        | 18         | –         | 45        |
| Females, > 51 y                                                  | 5          | 8          | –         | 45        |
| <b>Zinc (mg/day)</b>                                             |            |            |           |           |
| Males, > 18 y                                                    | 9.4        | 11         | –         | 40        |
| Females, > 18 y                                                  | 6.8        | 8          | –         | 40        |
| <b>Sodium (g/day)</b>                                            |            |            |           |           |
| Males and females, 18-50 y                                       | –          | –          | 1.5       | 2.3       |
| Males and females, 50-70 y                                       | –          | –          | 1.3       | 2.3       |
| Males and females, > 70 y                                        | –          | –          | 1.2       | 2.3       |
| <b>Potassium (g/day)</b> (Males and females, > 18 y)             | –          | –          | 4.7       | N/A       |
| <b>Vitamin A (μg/day)</b>                                        |            |            |           |           |
| Males, > 18 y                                                    | 625        | 900        | –         | 3000      |
| Females, > 18 y                                                  | 500        | 700        | –         | 3000      |
| <b>Vitamin B12 (μg/day)</b>                                      | 2.0        | 2.4        | –         | N/A       |
| <b>Vitamin B6 (μg/day)</b>                                       |            |            |           |           |
| Males and females, 18-50 y                                       | 1.1        | 1.3        | –         | 100       |
| Males, > 50 y                                                    | 1.4        | 1.7        | –         | 100       |
| Females, > 50 y                                                  | 1.3        | 1.5        | –         | 100       |
| <b>Vitamin D (μg/day)</b>                                        |            |            |           |           |
| Males and females, 18-70 y                                       | 10         | 15         | –         | 100       |
| Males and females, > 70 y                                        | 10         | 20         | –         | 100       |
| <b>Vitamin E (mg/day)</b> (Males and females, > 18 y)            | 12         | 15         | –         | 1000      |

EAR, Estimated Average Requirement; RDA, Recommended Dietary Allowance; AI, Adequate Intake; UL, Tolerable Upper Intake Level. After *Dietary Reference Intakes (DRI)*. Retrieved from <www.nap.edu> in April 2012<sup>12-17</sup>.

comorbidity diagnosed on laboratory testing was confirmed by review of the patients' past medical history, current medications, and medical records.

Statistical analyses were carried out in the SPSS v.20 software. Results are expressed as means and standard deviation (SD), percentages, or median and range (for

variables not normally distributed). A  $p < 0.05$  was chosen as the significance level. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre research ethics committee.

## Results

A total of 77 patients were assessed, 50 of whom (76.6%) were female. Mean age was  $44.48 \pm 12.55$  years. The self-reported ethnic makeup of the sample was 69.7% white, 13.2% black, 10.5% brown, 2.6% Native Brazilian and 3.9% other. The most prevalent comorbidities were hypertension (72.4%), binge eating disorder (47.4%), diabetes mellitus (32.9%), sleep apnea (30.3%) and dyslipidemia (18.4%). Mean weight was  $129.90 \pm 25.78$  Kg, and BMI,  $48.8 \pm 8.3$  kg/m<sup>2</sup>. The clinical and anthropometric profile of the sample is described in table II.

Regarding dietary characteristics, 97.4% of subjects had received some form of dietary counseling before. Most (77%,  $n = 60$ ) ate only two meals a day. Breakfast (21.1%), mid-morning snack (72.4%), afternoon snack (23.7%) and supper (67.1%) were often skipped. Furthermore, over half of all subjects (51.3%) had no defined meal schedule. Dairy intake was exceedingly low, with 17.1% of subjects consuming no dairy whatsoever and no supplemental calcium. Only 23.7% of subjects ate and drank skim or fat-free dairy products. Calcium intake by female subjects was highly variable ( $723.3 [105.9-5647.5]$  mg/day).

Mean BMR was  $1970.92 \pm 354.08$  Kcal/day, lower than mean calorie intake ( $2782.75 \pm 1131.43$  kcal/day). Mean macronutrient intake was within the adequate range:  $19.38 \pm 6.9\%$  of daily calories from protein,  $51.16 \pm 10.47\%$  from carbohydrate, and  $29.69 \pm 6.8\%$  from lipids. Although there is no established DRI for saturated fats, Brazilian Cardiology Society guidelines for non-pharmacological treatment of dyslipidemia and atherosclerosis prevention recommend that no more than 7% of daily calories come from saturated fat<sup>19</sup>. In the study sample, this percentage was  $8.44 \pm 2.19\%$ .

The distribution of nutrient intake in this population is described in table III. There were marked differences between the usual diets of male and female obese patients, and marked gender differences on comparison of intake adequacy (Table IV).

## Discussion

The finding that food consumption by severely obese patients is largely, and variably, unbalanced is neither unexpected nor unusual, despite this, only our study and another recent publication evaluated the malnutrition based on DRIS<sup>20</sup>. In this series, some patients only met minimum intake recommendations for some nutrients, whereas others failed to reach intake recommendations for some nutrients while reaching the Tolerable Upper Intake Levels (ULs) of other dietary components.

**Table II**  
Clinical and anthropometric parameters

| Parameter                    | Overall          | Females          | Males              | <i>p</i> <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| Weight (kg)                  | 129.90±25.78     | 123.6 ± 21.3     | 149.8 ± 29.2       | <0.001 <sup>1*</sup>  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 48.8 ± 8.3       | 48.2 ± 7.7       | 50.7 ± 9.9         | 0.270 <sup>1</sup>    |
| Height (m)                   | 1.62 ± 0.09      | 1.6 ± 0.07       | 1.7 ± 0.09         | <0.001 <sup>1*</sup>  |
| BMR (Kcal/day)               | 1971.0 ± 354.1   | 1830.1 ± 211.3   | 2432.6 ± 337.1     | <0.001 <sup>1*</sup>  |
| MUAC (cm)                    | 44.7 ± 12.6      | 45.3 ± 14.0      | 42.9 ± 6.5         | 0.500 <sup>1</sup>    |
| WC (cm)                      | 137.7 ± 16.8     | 134.5 ± 15.1     | 150.5 ± 17.8       | <0.001 <sup>1*</sup>  |
| HC (cm)                      | 138.9 ± 19.5     | 138.2 ± 19.5     | 141.4 ± 20.0       | 0.551 <sup>1</sup>    |
| WHR                          | 1.01 ± 0.2       | 1.0 ± 0.2        | 1.1 ± 0.09         | 0.313 <sup>1</sup>    |
| TCHOL (mg/dL)                | 184.5 ± 37.8     | 186.2 ± 34.3     | 179.6 ± 48.3       | 0.566 <sup>1</sup>    |
| HDL (mg/dL)                  | 41.3 ± 10.1      | 43.3 ± 10.4      | 35.1 ± 5.9         | <0.002 <sup>1*</sup>  |
| LDL (mg/dL)                  | 110.0 ± 31.6     | 111.3 ± 0.0      | 105.7 ± 40.3       | 0.526 <sup>1</sup>    |
| TG (mg/dL)                   | 144 (56- 742)    | 134 (56 -404)    | 166. 0 (62 – 742)  | 0.200 <sup>2</sup>    |
| Calcium, total serum (mg/dL) | 8.8 ± 0.4        | 8.9 ± 0.4        | 8.9 ± 0.3          | 0.896 <sup>1</sup>    |
| CRP (mg/L)                   | 10.6 (4 – 51.6)  | 11.3 (4.0-51.6)  | 5.3 (4.0 -29.5)    | 0.007 <sup>2*</sup>   |
| Glucose (mg/dL)              | 123.2 ± 39.7     | 122.5 ± 41.3     | 125.7 ± 35.2       | 0.769 <sup>1</sup>    |
| A1c (%)                      | 6.9 ± 1.7        | 6.8 ± 1.8        | 6.9 ± 1.3          | 0.826 <sup>1</sup>    |
| Insulin (μU/ml)              | 27 (4.5 – 172.7) | 31.6 (9.1-172.7) | 32.8 (4.5 – 122.1) | 0.219 <sup>2</sup>    |
| T4 (μg/dL)                   | 9.1 ± 2.1        | 9.3 ± 1.9        | 8.3 ± 2.6          | 0.075 <sup>1</sup>    |
| TSH (μUI/mL)                 | 3.0 (0.2 – 14.9) | 3.3(0.2- 14.8)   | 2.8(1.3-5.6)       | 0.184 <sup>2</sup>    |

BMI, body mass index; MUAC, mid-upper arm circumference; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-hip ratio; TCHOL, total cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; CRP, C-reactive protein; A1c, glycated hemoglobin; BMR, basal metabolic rate. Data expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. <sup>1</sup>t-test for independent samples. <sup>2</sup>P-value for between-gender differences. <sup>3</sup>Mann-Whitney *U*.  $\alpha = 0.05$ .

**Table III**  
*Dietary parameters*

| <i>Parameter</i>        | <i>Overall</i>       | <i>Females</i>       | <i>Males</i>         | <i>p<sup>a</sup></i> |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Kcal (total)</b>     | 2782.7 ± 1131.4      | 1595.4 ± 998.5       | 3396.31 ± 1341.9     | 0.0081*              |
| <b>PTN (g/day)</b>      | 114.0 (41.8-457.1)   | 107.2 (41.8-366.6)   | 145.1 (86.4-457.1)   | 0.0022*              |
| <b>PTN (g/kg/day)</b>   | 0.9 (0.3-3.4)        | 0.9 (0.3-3.4)        | 1.1 (0.6-3.1)        | 0.0972               |
| <b>CHO (g/day)</b>      | 355.9 ± 163.9        | 342.8 ± 158.2        | 398.9 ± 179.3        | 0.2501               |
| <b>LIP (g/day)</b>      | 91.6 ± 44.8          | 83.9 ± 40.0          | 116.7 ± 51.2         | 0.0061*              |
| <b>LIP, SAT (g/day)</b> | 26.3 ± 13.9          | 23.4 ± 11.9          | 35.8 ± 15.9          | 0.0011*              |
| <b>LIP, UNS (g/day)</b> | 48.3 (15.0-163.6)    | 44.5 (15.0-161.6)    | 58.8 (27.21-163.6)   | 0.0202*              |
| <b>Fiber (g/day)</b>    | 23.6 (5.7-79.6)      | 22.6 (5.7-72.7)      | 26.8 (8.6-79.6)      | 0.0332*              |
| <b>Ca (mg/day)</b>      | 733.1 (105.9-5647.5) | 723.3 (105.9-5647.5) | 845.6 (361.5-1989.5) | 0.3862               |
| <b>Fe (mg/day)</b>      | 17.58 (5.0-53.8)     | 15.8 (5.0-35.3)      | 25.3 (9.0-53.8)      | <0.0012*             |
| <b>Zn (mg/day)</b>      | 15.84 (4.6-49.9)     | 14.2 (4.6-38.1)      | 22.8 (13.1-49.9)     | <0.0012*             |
| <b>Na (mg/day)</b>      | 5458.0 ± 2516.4      | 5361.2 ± 2315.9      | 5775.3 ± 3141.8      | 0.5451               |
| <b>K (mg/day)</b>       | 3367.4 ± 1787.5      | 3242.3 ± 1840.4      | 3777.5 ± 1580.0      | 0.2691               |
| <b>B12 (μg/day)</b>     | 5.0 (0.7-67.0)       | 4.0 (0.7-67.0)       | 9.0 (3.38-42.54)     | <0.0012*             |
| <b>B6 (mg/day)</b>      | 2.2 ± 1.0            | 2.0 ± 0.9            | 2.9 ± 1.2            | 0.0031*              |
| <b>Vit. A (μg/day)</b>  | 91.9 (84.5-9042.6)   | 623.4 (84.5-9042.6)  | 750.4 (306.2-5007.6) | 0.3932               |
| <b>Vit. D (μg/day)</b>  | 0.4 (0.0-33.4)       | 0.3 (0.0-33.4)       | 0.5 (0.0-3.59)       | 0.7662               |
| <b>Vit. E (mg/day)</b>  | 5.9 ± 2.9            | 5.7 ± 3.0            | 6.4 ± 2.7            | 0.3861               |

Kcal, total calorie intake; PTN, protein; CHO, carbohydrate; LIP, lipids; SAT LIP, saturated fat; UNS LIP, unsaturated fat; Ca, dietary calcium; Fe, dietary iron; Zn, dietary zinc; Na, dietary sodium; K, dietary potassium; B12, dietary vitamin B12; B6, dietary vitamin B6; Vit. A, dietary vitamin A; Vit. D, dietary vitamin D; Vit. E, dietary vitamin E. <sup>1</sup>t-test for independent samples. <sup>2</sup>P-value for between-gender differences. <sup>3</sup>Mann-Whitney U.  $\alpha = 0.05$ .

**Table IV**  
*Adequacy of dietary intake*

| <i>Parameter</i>       | <i>Percentage of patients with adequate intake</i> |                |              | <i>p<sup>a</sup></i> |
|------------------------|----------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------|
|                        | <i>Overall</i>                                     | <i>Females</i> | <i>Males</i> |                      |
| <b>PTN (g/day)</b>     | 98.7%                                              | 98.3%          | 100%         | 0.58                 |
| <b>PTN (g/kg/day)</b>  | 76.6%                                              | 72.9%          | 88.9%        | 0.16                 |
| <b>CHO (g/day)</b>     | 97.4%                                              | 96.6%          | 100%         | 0.43                 |
| <b>Fiber (g/day)</b>   | 44.2%                                              | 45.8%          | 38.9%        | 0.61                 |
| <b>Ca (mg/day)</b>     | 26.0%                                              | 23.7%          | 33.3%        | 0.42                 |
| <b>Fe (mg/day)</b>     | 66.2%                                              | 55.9%          | 100%         | <0.001*              |
| <b>Zn (mg/day)</b>     | 89.6%                                              | 86.4%          | 100%         | 0.09                 |
| <b>Na (mg/day)</b>     | 100%                                               | 100%           | 100%         | 1                    |
| <b>K (mg/day)</b>      | 19.5%                                              | 15.3%          | 33.3%        | 0.09                 |
| <b>B12 (μg/day)</b>    | 88.3%                                              | 84.7%          | 100%         | 0.08                 |
| <b>B6 (mg/day)</b>     | 80.5%                                              | 74.6%          | 100%         | 0.02*                |
| <b>Vit. A (μg/day)</b> | 42.9%                                              | 45.8%          | 33.3%        | 0.35                 |
| <b>Vit. D (μg/day)</b> | 49.4%                                              | 47.5%          | 55.6%        | 0.55                 |
| <b>Vit. E (mg/day)</b> | 1.3%                                               | 1.7%           | 0%           | 0.58                 |

Kcal, total calorie intake; PTN, protein; CHO, carbohydrate; LIP, lipids; SAT LIP, saturated fat; UNS LIP, unsaturated fat; Ca, dietary calcium; Fe, dietary iron; Zn, dietary zinc; Na, dietary sodium; K, dietary potassium; B12, dietary vitamin B12; B6, dietary vitamin B6; Vit. A, dietary vitamin A; Vit. D, dietary vitamin D; Vit. E, dietary vitamin E. <sup>1</sup>t-test for independent samples. <sup>2</sup>P-value for between-gender differences. <sup>3</sup>Mann-Whitney U.  $\alpha = 0.05$ .

Adequacy rates were high for macronutrient intake. However, it bears stressing that “adequacy” is defined as a minimum intake level rather than a range of intake. Therefore, even patients whose macronutrient consumption was excessive, thus leading to high calorie intake, were within the DRI adequacy rate. It bears stressing too that DRI do not necessarily meet the metabolic needs of obese individuals. Especially in physiologic stress situations like significant weight

loss or periods of weight cycling, obese patients potentially need different amounts of micronutrients<sup>20</sup>.

Although 98.7% of subjects in this sample had adequate protein intake (i.e. their protein consumption meets the minimum intake level), intake was more than twice as high as current recommendations (112 g/day for men and 92 g/day for women) in 54.5%; in 27.3% of subjects, protein intake ( $1.75 \pm 0.6$  g/kg/day) even exceeded that of a high-protein diet ( $\geq 1.25$  g/kg/day).

Carbohydrate intake patterns were similar, with 97.4% of subjects meeting the minimum daily intake recommendation and 67.5% consuming more than twice as much as the current reference intake (230 g/day). Quantitative assessment of macronutrient intake adequacy is hindered by the unavailability of ULs for these dietary components, as well as the unavailability of recommended lipid intake levels in g/day.

Analysis of macronutrient intake as a proportion of total energy intake also revealed an unbalance in the distribution of calorie intake. In 98.7% of patients, the percentage of calories from protein meets the minimum recommended level. However, 24.7% of patients do not consume the minimum recommended amount of carbohydrate and 28.6% do not consume the minimum recommended amount of dietary fat. Therefore, in the usual diet of these patients, the contribution of protein to total calorie intake exceeds recommendations. This corroborates the statement that these subjects follow a high-calorie diet.

As protein intake was elevated and dairy intake was low, we conclude that protein is provided by overconsumption of meats. Accordingly, mean saturated fat intake was also high ( $8.44 \pm 2.19\%$  of calories from saturated fat). Furthermore, less than half of subjects met minimum fiber intake recommendations (44.2%). This set of inadequacies constitutes a potentially atherogenic diet.

Concerning micronutrients, potassium intake was below recommended levels in 80.5% of patients, and calcium intake was insufficient in 74% of cases, although calcium intake was insufficient, this does not seem to affect mean total serum calcium  $8.8 \pm 0.4$  mg/dL (recommend 8.6 to 10.0 mg/dL). But, a variety of studies have reported a correlation between calcium intake and overweight or obesity. Several pathways of calcium metabolism may be associated with body weight control. Furthermore, there is consistent evidence that calcium and vitamin D increase body fat oxidation. In the gastrointestinal tract, calcium binds fatty acids, promoting energy loss by means of a modest increase in fecal lipid excretion. The main theory, however, concerns body temperature regulation and thermogenesis. Intracellular calcium levels play a major role in several metabolic processes, and influence hormone-including parathyroid hormone- and vitamin D levels. High intake of this mineral would boost diet-induced thermogenesis, increase lipolysis, and suppress major lipogenic metabolic pathways, as well as reduce hunger. Recent evidence also suggests that calcium intake is associated with improved insulin sensitivity<sup>21,22</sup>.

In this series, there were significant gender differences in iron intake and DRI adequacy ( $P < 0.001$ ). Iron deficiency is the most common of all dietary deficiencies<sup>23</sup>. In addition to inadequate intake, as observed in this sample, some studies have reported significant iron, ferritin and hemoglobin deficiency on preoperative testing in morbidly obese individuals<sup>24,25</sup>.

Sodium intake exceeded minimum recommended levels in 100% of the sample, due to high consumption of sodium-rich industrialized foods and to the habit of adding salt to foods during cooking or at the table. Remarkably, 98.7% of patients exceeded the current UL for this nutrient. This is particularly notable in view of the fact that hypertension was the most prevalent comorbidity in our sample (72.4%).

Hypertension is the main risk factor for premature death. A sodium-rich diet is a major contributor to high blood pressure and is strongly associated with other diseases, such as stomach cancer, kidney stones, osteoporosis, asthma and obesity<sup>26</sup>.

In addition to sodium ULs, 2.6% of subjects reached the UL for iron and 3.9% for zinc. Zinc toxicity is rare; excessive iron intake, however, may contribute to increased oxidative stress, with greater free radical formation and endothelial damage, as well as facilitate oxidation of LDL cholesterol<sup>27</sup>; both factors contribute to cardiovascular disease.

Vitamin B complex intake was satisfactory in this sample, with over 80% of subjects having adequate intake. Conversely, intake of fat-soluble vitamins-A, D, and, particularly, E-was largely insufficient. Only 1.3% of subjects had adequate vitamin E intake; no male subjects met the minimum recommended intake. Vitamins A and E play an important role as antioxidants, and are particularly protective against LDL cholesterol oxidation. Low carotenoid (vitamin A) and alpha-tocopherol levels have also been implicated in increased oxidative stress, insulin resistance and development of malignancies<sup>27</sup>.

Studies have shown that vitamin D deficiency, hyperparathyroidism and bone loss are potential complications of bariatric surgery<sup>28-30</sup>. This study demonstrates that, even before weight loss surgery, the diet of severely obese patients is deficient in vitamin D and calcium, which could contribute to postoperative complications. Therefore, these nutrients must be carefully assessed in the preoperative period. According to a recent review, patients lose bone mass, particularly in the hip, after bariatric surgery. However, there are no conclusive data on the incidence of osteoporosis or fracture risk in patients undergoing these procedures<sup>31</sup>.

Assessment of food consumption in this sample was subject to under- or overestimation. Despite its fallibility, weighing is the most reliable method for measurement of food intake, the method of nutritional evaluation used in this study is the preferred instrument in clinic practice, and a reliable tool to evaluate food consumption<sup>32,33</sup>.

The dietary patterns of severely obese women and men are distinct. Nutritional deficiencies were less prevalent in men. On all parameters assessed in this study except for calcium and vitamin E, men also achieved higher intake adequacy rates than women. Therefore, we may conclude that the quality of food consumption is poorer in obese women than in obese men. However, further assessment of these parameters

while adjusting nutrient intake to body weight is warranted, to address whether these gender differences in nutritional parameters remain and are not only a reflection of the fact that absolute, rather than relative, values were used in our analyses.

Men had a pattern of obesity with a higher weight, as expected. Besides that, they had larger waist circumference, greater caloric and saturated fat intakes. Since protein intake was also higher in men, we speculate that this is related to a high intake of red meat, which is quite common in southern Brazil<sup>34</sup>. Men had lower HDL-c values compared to the women. Women, on other hand, tended to present binge eating with a higher frequency, a diet richer in carbohydrates, and a higher CRP. Although the frequencies of hypertension and dyslipidemia were similar, a higher CRP could indicate a different inflammatory environment in these women, with implications that have yet to be studied.

The very high BMI in our sample could explain the high prevalence of comorbidities. Local environmental factors, such as food and physical activity habits, and genetic characteristics of our population (both poorly studied) should be seen as potential variables associated with the high prevalence of comorbidities in these patients. Furthermore the patients has no common changes in metabolism (such as hypothyroidism or subclinical hypothyroidism) that could explain the high caloric intake or BMI. Another factor that must be considered is the very difficult access to qualified centers, and the long waiting time for treatment with specialists in the Brazilian Public Health System. This could play a role on the progression of the disease, culminating in a higher frequency of severe cases. This hypothesis needs to be tested.

It is widely known that very low-calorie diets are associated with high failure rates in severely obese patients; qualitative dietary changes might benefit this population without necessarily involving sudden reductions in energy intake. A recent study shows that even getting a diet with 100% of the DRIs adequacy obese continue have nutrient deficiencies<sup>20</sup>, therefore, changes in diet must be done carefully. In practice, the acceptance of qualitative changes is superior to that of very low-calorie diets. Certain supplements can be useful in cases of low micronutrient intake. Nevertheless, the implementation of dietary changes should be preferred, as overconsumption of dietary supplements is often more harmful than beneficial to health and can increase the risk of drug–drug and food–drug interactions, as medication use rates are high in these patient population<sup>35</sup>. The limitations of this study include its single-center design, which limits generalization of the findings. Furthermore, the relatively small sample size and predominance of female subjects may have affected our interpretation of results.

In short, the usual diets of obese subjects are not only unbalanced, but highly atherogenic, excessively reliant on industrialized foods and high in sodium, and deficient in essential nutrients, a combination that leads to

high risk of atherosclerosis and cardiovascular disease, affects immunity, and increases the risk of cancer and other chronic noncommunicable diseases. These issues cannot be ignored; however, any changes to the diet of severely obese persons must be undertaken with extreme care, as they might aggravate already poor essential nutrient intake. Qualitative dietary changes must be made on a case-by-case basis, after analysis of the characteristics of each patient and their probable nutrient deficiencies.

## References

1. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition* 2009; 25 (11-12): 1150-6.
2. Nicoletti CF, Lima TP, Donadelli SP, Salgado W Jr, Marchini JS, Nonino CB. New look at nutritional care for obese patient candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9 (4): 520-5.
3. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, de Osaba JM, Vidal J. Nutritional Intake and Prevalence of Nutritional Deficiencies Prior to Surgery in a Spanish Morbidly Obese Population. *Obes Surg* 2011; 21 (9): 1382-8.
4. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force and the A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (3): 275-83.
5. Scagliusi, FB, Lancha Júnior, AH. Underreporting of energy intake in dietary assessment methods. *Rev Nutr* 2003; 16 (4): 471-81.
6. Kazemi A, Frazier T, Cave M. Micronutrient-related neurologic complications following bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12 (4): 288-95.
7. Dewey M, Heuberger R. Vitamin D and calcium status and appropriate recommendations in bariatric surgery patients. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34 (5): 367-74.
8. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade. 2006. Available: [http://www.sbcbm.org.br/membros\\_consenso\\_bariatrico.php](http://www.sbcbm.org.br/membros_consenso_bariatrico.php). Access: may 2012.
9. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília. Available: <http://nutricao.saude.gov.br>. Access: April 2012.
10. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, de Oliveira J, Azevedo MJ, Gross JL. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (5): 853-7.
11. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27 (1): 58-65.
12. Dietary Reference Intakes (DRI) For Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 2002-2005. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.
13. Dietary Reference Intakes (DRI) For Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 1997. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.



14. Dietary Reference Intakes (DRI) For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 1998. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.
15. Dietary Reference Intakes (DRI) For Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 2000. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.
16. Dietary Reference Intakes (DRI) For Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 2001. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.
17. Dietary Reference Intakes (DRI) For Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (IOM). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. 2011. Available: [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Access April 2012.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18 (6): 499-502.
19. Sposito, AC, Caramelli, B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afune, NA, Souza AD. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (1): 2-19.
20. Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J* 2012; 11: 34.
21. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12 (4): 582-90.
22. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad AV, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev* 2012; 13 (7): 592-605.
23. Krause, MV, Mahan, LK. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
24. Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, Ternovits CA. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16 (5): 603-6.
25. Flancbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (7): 1033-7.
26. Campbell NR, Willis KJ, L'Abbe M, Strang R, Young E. Canadian initiatives to prevent hypertension by reducing dietary sodium. *Nutrients* 2011; 3 (8): 756-64.
27. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional Deficiencies in Morbidly Obese Patients: A New Form of Malnutrition? Part A: Vitamins. *Obes Surg* 2008; 18 (7): 870-6.
28. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Genaw JA, Parikh NJ, Szymanski W. Effect of gastric bypass surgery on vitamin D nutritional status. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2 (6): 638-42.
29. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denking B, Sebring NG, Slaughter P, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 (5): 523-9.
30. Abbasi AA, Amin M, Smiertka JK, Grunberger G, MacPherson B, Hares M, Lutzykowski M, Najar A. Abnormalities of vitamin D and calcium metabolism after surgical treatment of morbid obesity: a study of 136 patients. *Endocr Pract* 2007; 13 (2): 131-6.
31. Scibora LM, Ikramuddin S, Buchwald H, Petit MA. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. *Obes Surg* 2012; 22 (4): 654-67.
32. Fisberg, RM, Marchioni, DML, Colucci, ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (5): 617-624.
33. Fisberg RM, Marchioni DML, Slater B. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. Barueri: Manole; 2005. Recomendações nutricionais; pp. 190-236.
34. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília, Ministério da Saúde. 2005; 236p.
35. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Systematic Review and Meta-analysis Supplements for Primary and Secondary Prevention: Mortality in Randomized Trials of Antioxidant. *JAMA* 2007; 297 (8): 842-857.



## Original / Obesidad

# Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años

Miguel Carnero Gregorio<sup>1</sup>, Paula Álvarez Freire<sup>1</sup>, Alberto Molares Vila<sup>2</sup>, Myrian Álvarez González<sup>1</sup>, Oscar Carnero Gregorio<sup>1</sup>, José Ramón Arias Álvarez<sup>3</sup>, Miguel Ángel Blach Italiani<sup>3</sup>, Carlos Villaverde Taboada<sup>4</sup> y Luisa Fernanda Pérez Méndez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición. Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>2</sup>Departamento de Química Analítica y Alimentaria. Universidade de Vigo. <sup>3</sup>Unidad de Fisioterapia. Servicio de Rehabilitación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>4</sup>Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Vigo. España.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de un protocolo clínico para pacientes obesos utilizado en la consulta de obesidad del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI).

**Pacientes y métodos:** En el estudio participaron 47 pacientes procedentes de la consulta de obesidad del CHUVI. Todos ellos fueron evaluados en consulta y siguieron el protocolo de obesidad durante un periodo de 2 años. Se evaluaron variables como el peso, el IMC y los grados de obesidad en el momento inicial y final.

**Resultados y discusión:** En pacientes obesos entre 26 y 65 años se observa una tendencia a disminuir su grado de obesidad, con diferencias significativas en el 2012 respecto al 2010. Hay diferencias de comportamiento entre hombres y mujeres en cuanto al cambio de graduación en la obesidad.

**Conclusiones:** En nuestro estudio hemos comprobado diferencias de comportamiento entre hombres y mujeres en cuanto al cambio de graduación en la obesidad; en las mujeres hay una mayor tendencia a reducirlo.

(Nutr Hosp. 2014;29:300-304)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7088

Palabras clave: Obesidad. Protocolo pérdida peso. Pautas dietéticas. IMC.

## APPLICATION OF AN OBESITY TREATMENT PROTOCOL FOR 2 YEARS

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effectiveness of a clinic protocol used in the Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) for obese outpatients.

**Patients and methods:** The study included 47 obese outpatients. All of them were evaluated in clinical department and applied the obesity protocol for a period of 2 years. Variables as weight, BMI and levels of obesity in the initial and final time were evaluated.

**Results and discussion:** In obese patients between 26 and 65 years was observed a tendency to reduce their degree of obesity, with significant differences in 2012 compared to 2010. There are differences in behavior between men and women in terms of change in obesity graduation.

**Conclusions:** In our study we found differences in behavior between men and women in terms of grade change in obesity, in women there is a greater tendency to reduce.

(Nutr Hosp. 2014;29:300-304)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7088

Key words: Obesity. Weight loss program. Diet therapy. BMI.

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial en la que están implicados factores genéticos, psicológicos y socioeconómicos. Está asociada a la falta de hábitos alimentarios saludables y a un estilo de vida sedentario<sup>1</sup>. Supone un factor de riesgo para otras patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión, dislipemias e incluso determinados tipos de tumores<sup>2</sup>.

**Correspondencia:** Miguel Carnero Gregorio.  
E-mail: miguel.carnero.gregorio@hotmail.com

Recibido: 3-VI-2013.  
1.ª Revisión: 31-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.

La prevalencia mundial de la obesidad prácticamente se duplicó desde 1980 hasta 2008, según recoge el Documento de Estadísticas Sanitarias Mundiales publicado por la OMS en el año 2012<sup>3</sup>. Globalmente, la prevalencia de obesidad estandarizada por edades, en adultos de edad mayor o igual a 20 años, fue del 9,8% en hombres y del 13,8% en mujeres, en el año 2008<sup>4</sup>. España se sitúa como uno de los países con mayores porcentajes de gente obesa de Europa junto con Italia<sup>4,5</sup>. Basándose en los datos obtenidos por la Encuesta Nacional de Salud (2011-2012), la prevalencia de obesidad en población adulta española, de edad mayor o igual a 18 años, fue del 18% en hombres y del 16% en mujeres<sup>4</sup>.

El tratamiento convencional de la obesidad tiene como principal objetivo disminuir el exceso de grasa

corporal. Múltiples tratamientos se vienen aplicando, con el objetivo antes mencionado, basándose un gran número de ellos en el control y seguimiento clínico de diferentes pautas dietéticas, junto con el aumento de la actividad física y cambios en los hábitos conductuales, obteniéndose muy diversos resultados<sup>7-10</sup>.

En este estudio, se pretende una reducción del 5-10% del peso inicial del paciente haciendo uso de dietas hipocalóricas e incrementando la actividad física<sup>11,12</sup>. El plan de alimentación persigue una disminución de entre 500-1000 calorías en la ingesta diaria. La actividad física consiste en 30 minutos diarios de ejercicio de intensidad moderada durante 5 días de la semana, y su práctica aporta efectos beneficiosos sobre las patologías asociadas a la obesidad, como la diabetes o enfermedades cardiovasculares<sup>13,14</sup>.

Las elevadas expectativas de pérdida de peso por parte de los pacientes y el abandono de las dietas hipocalóricas conducen al fracaso del tratamiento convencional, y facilita que finalmente recurran a otro tipo de soluciones como las llamadas “dietas milagro”, cuya efectividad no ha sido demostrada, y que suponen un incremento del riesgo metabólico de la persona obesa<sup>15</sup>.

En la consulta de obesidad del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), se ha trabajado en los últimos años en la implantación de un protocolo clínico para el tratamiento de personas obesas. Este protocolo consta de varias partes:

- Anamnesis y valoración de la situación clínica del paciente.
- Educación nutricional mediante sesiones teórico-prácticas para conseguir cambios en el estilo de vida del paciente y adquirir pautas nutricionales saludables.
- Interconsulta a la Unidad de Fisioterapia para aquellos pacientes con limitaciones a la hora de realizar actividad física.
- Interconsulta al Servicio de Psiquiatría para aquellos pacientes que presenten trastornos del comportamiento alimentario tanto específicos (bulimia) como inespecíficos (picoteo, atracones...).

Este estudio se diseñó con el propósito de comprobar la eficacia en la aplicación de un protocolo de actuación en la disminución del índice de masa corporal (IMC). Fue creado en la Unidad de Nutrición del CHUVI y dirigido a pacientes obesos.

## Objetivos

Evaluar la eficacia de un protocolo clínico para pacientes obesos utilizado en la unidad de Nutrición del CHUVI. Comprobar la importancia de la adquisición de hábitos alimentarios saludables en la pérdida y el mantenimiento del peso corporal en dichos pacientes.

## Pacientes y métodos

Para el presente estudio fueron reclutados de la consulta de obesidad del CHUVI un total de 135 pacientes, con un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. El periodo de reclutamiento abarcó desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2012. Se incluyeron a todos los pacientes obesos que acudían por primera vez a la consulta. Como criterios de exclusión en nuestro estudio tenemos los siguientes: negativa del paciente a participar en el mismo, ausencia de consentimiento informado, pacientes que ya estaban sometidos a revisión antes de establecerse el protocolo o pacientes que no han cumplido los 2 años de seguimiento con sus revisiones correspondientes.

De los 135 pacientes que acudieron por vez primera a consulta de obesidad en el año 2010, tan solo 119 disponían de una historia clínica completa, por lo que se descartaron 16 pacientes de los que faltaba alguna de las variables de estudio. Del total de los 119 pacientes, tan solo 47 siguen actualmente con las revisiones marcadas por el protocolo seguido en la consulta de obesidad del CHUVI. El resto de pacientes abandonaron el tratamiento en algún momento al no volver a acudir a consulta, por lo que fueron excluidos del estudio. Estos resultados concuerdan con las tasas de abandono descritas en otros estudios<sup>16</sup>.

A los 47 finalmente incluidos en el estudio, se les aplicó el protocolo de obesidad con el que se trabaja en la Unidad de Nutrición del CHUVI, y que incluye: una anamnesis del paciente, una interconsulta al Servicio de Psiquiatría y/o a la Unidad de Fisioterapia si procede, y una cita para el taller de educación nutricional.

La anamnesis se compone de una evaluación del estado clínico del paciente obeso y de la presencia de comorbilidades, e incluye una serie de preguntas orientadas a determinar sus expectativas de pérdida de peso además de mediciones de parámetros antropométricos como peso, talla e IMC. Se utilizó una báscula digital marca LAICA® (Vicenza – Italia) modelo EP1510 con una precisión de  $\pm 100$ g para pesar a los pacientes, y un tallímetro telescópico marca SECA® (Hamburgo – Alemania) modelo 220, con una precisión de  $\pm 5$ mm para determinar su altura. El IMC se calculó según la fórmula siguiente:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Se les entregó en la consulta de obesidad a todos los pacientes un cuestionario para conocer sus hábitos alimentarios. En dicho cuestionario tenían que describir en detalle qué tipos de alimentos consumían a lo largo del día, en qué cantidades y a qué horas lo hacían. La recogida de esos datos debería hacerse un día normal de la semana y un día festivo o bien de fin de semana.

La interconsulta al Servicio de Psiquiatría solo se solicita en caso de determinar que el paciente tiene algún trastorno específico o inespecífico de la conducta alimentaria<sup>17</sup>.

Aquellos pacientes con dificultades a la hora de realizar algún tipo de actividad física se derivan a la Unidad de Fisioterapia a través de una interconsulta con el

objetivo de recomendarle ejercicios adecuados a su situación y que pueden realizar cómodamente en sus hogares a cualquier hora del día.

En la consulta se informaba al paciente del taller nutricional, que ha demostrado ser eficaz en otras situaciones<sup>18-20</sup>, y que consiste en unas sesiones teórico-prácticas que le ayudarían a adquirir una serie de pautas nutricionales saludables que va a poder continuar el resto de su vida. Esas pautas nutricionales se sustentan en varios puntos clave, que son los que se indican a continuación:

- Comer 5 veces al día.
- No azucarar alimentos y evitar aquellos que contengan sacarosa.
- Consumir proteínas, hidratos de carbono y grasas en cada una de las comidas principales (desayuno, comida y cena).
- Moderar las cantidades consumidas en cada ingesta.
- Evitar malos hábitos alimenticios (picoteos, comilonas...).
- Evitar hábitos tóxicos (tabaco y alcohol).

En nuestros pacientes se prestaba atención y se incidía en que cumplieran con esas pautas nutricionales, y en ningún caso se hacía uso de dietas como en otros estudios<sup>21,22</sup>.

Todas las pruebas fueron realizadas por personal sanitario del CHUVI.

Todos los pacientes se sometieron a 2 revisiones al año con el objetivo de poder valorar la eficacia del tratamiento.

Las variables estudiadas en el protocolo mencionado anteriormente vienen reflejadas a continuación. Todas las variables han sido medidas en el momento inicial y en el final; el momento inicial corresponde al año 2010 mientras que el momento final corresponde al año 2012:

- Peso (kg).
- IMC (kg/m<sup>2</sup>).
- Asistencia al taller nutricional (Si/No).

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el paquete estadístico IBM Statistics Package for Social Sciences (*IBM SPSS Statistics*®) versión 19.0 para Macintosh®. El estadístico utilizado en nuestro estudio es la  $\delta$  de Somers para comprobar la relación entre las variables de estudio.

### Resultados y discusión

La estadística descriptiva de las variables utilizadas para la valoración nutricional de los 47 pacientes, en forma de media  $\pm$  desviación estándar, y separadas según el sexo de los pacientes, se recogen en la tabla I.

De los 47 pacientes reclutados inicialmente para realizar el presente estudio, solamente acudieron a los ta-

lleres de educación nutricional 35 (27 mujeres y 8 hombres). A pesar del bajo número de pacientes de nuestro estudio, hemos obtenido porcentajes de adherencia a los cursos de educación nutricional mayores que en otros estudios<sup>16</sup>.

El porcentaje de los diferentes grados de obesidad de los pacientes en el año 2010 y 2012, y diferenciados entre los que asistieron o no al taller nutricional, viene reflejado en la figura 1 y en la figura 2.

Hemos aplicado el test estadístico del coeficiente  $\delta$  de Somer para comparar las variaciones de grado de obesidad, peso e IMC entre el año 2010 y el año 2012 en los pacientes. La hipótesis alternativa a contrastar es que: “Los cambios observados en la graduación de la obesidad son estadísticamente significativos”, en el sentido de que existe una probabilidad alta de cambio de graduación, tomando la clasificación en 2012 como variable dependiente frente a la clasificación en 2010 como variable independiente. Para poder aplicar el test, se ha partido de las respectivas tablas de frecuencias correspondientes a las diferentes comparaciones comentadas a continuación.

En aquellas mujeres que asistieron al taller de educación nutricional, y comparando la clasificación de los distintos grados de obesidad en el año 2012 frente al año 2010, observamos que 7 disminuyen su grado de obesidad, mientras que 4 lo aumentan. La  $\delta$  es  $< 0,05$ , lo que indica que estos cambios observados son estadísticamente significativos. Haciendo el mismo tipo de comparación en los varones, se observa que 1 paciente disminuye su grado de obesidad y 1 lo aumenta, con el mismo grado de significación que en el caso de las mujeres tras aplicar la  $\delta$  de Somers.

Por otro lado, hemos distribuido el total de los 47 pacientes en diferentes rangos de edad, tal y como sigue:

- De 14 a 25 años (14-25).
- De 26 a 45 años (26-45).
- De 46 a 65 años (46-65).
- Mayores de 65 años ( $>65$ ).

Solo había un paciente menor a 26 años, por lo que no hemos podido compararlo en su rango de edad con ningún otro, por lo que solamente hemos trabajado con los otros 3 rangos de edad.

**Tabla I**  
*Estadística descriptiva de las variables utilizadas para la valoración nutricional en forma de media  $\pm$  desviación estándar*

|                                      | Hombres          | Mujeres          |
|--------------------------------------|------------------|------------------|
| Nº pacientes                         | 11               | 36               |
| Edad (años)                          | 53,3 $\pm$ 10,9  | 51,7 $\pm$ 13,5  |
| Rango de edad                        | 37 - 70 años     | 22 - 74 años     |
| Altura (cm)                          | 171,0 $\pm$ 8,2  | 159,6 $\pm$ 6,1  |
| Peso inicial (kg)                    | 126,7 $\pm$ 24,8 | 106,9 $\pm$ 17,8 |
| Peso final (kg)                      | 128,0 $\pm$ 27,7 | 104,3 $\pm$ 20,2 |
| IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )     | 43,2 $\pm$ 7,3   | 42,0 $\pm$ 6,5   |
| IMC final (kg/m <sup>2</sup> )       | 43,7 $\pm$ 8,7   | 40,9 $\pm$ 7,2   |
| Asistencia al taller nutricional (%) | 72,7%            | 75%              |

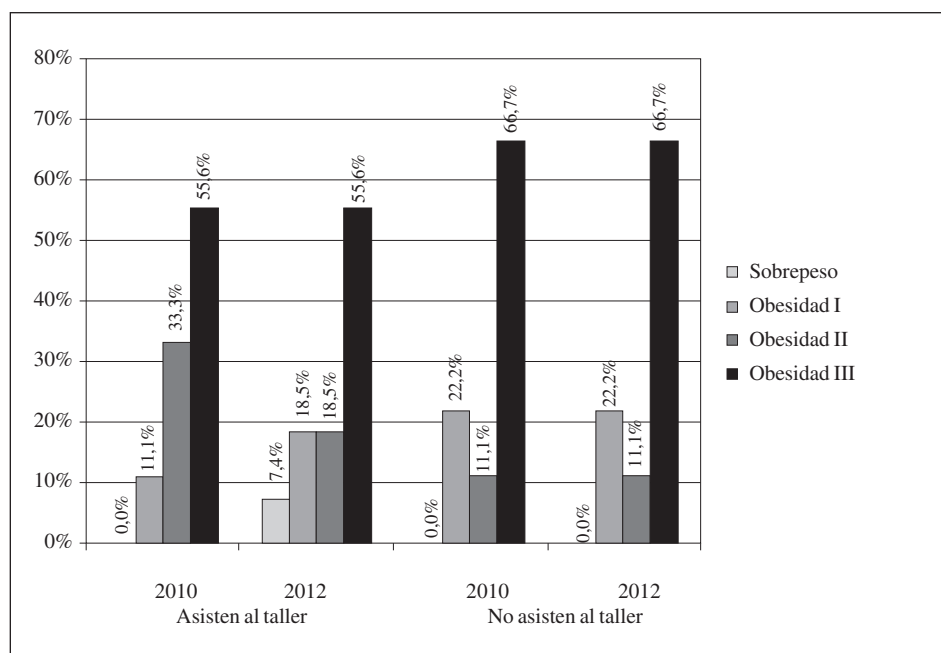


Fig. 1.—Grados de obesidad en mujeres que acudieron o no al taller de educación nutricional en los años 2010 y 2012.

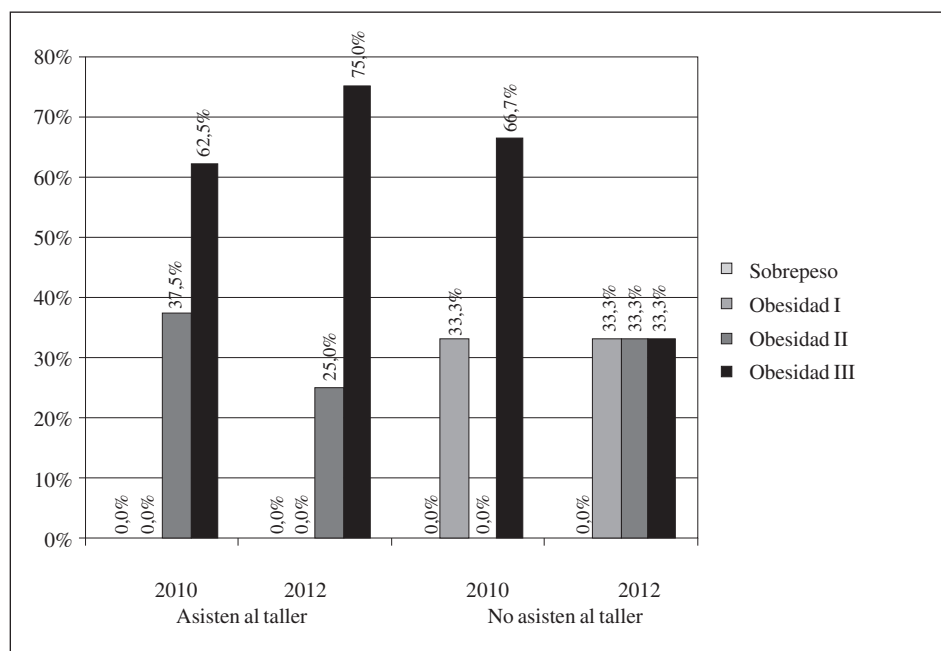


Fig. 2.—Grados de obesidad en hombres que acudieron o no al taller de educación nutricional en los años 2010 y 2012.

Para el rango de edad 26-45, 2 pacientes disminuyen su grado de obesidad, mientras que ninguno lo aumenta, obteniéndose resultados estadísticamente significativos ( $\delta < 0,05$ ).

Para el rango de edad 46-65, disminuyen su grado de obesidad 5 pacientes, y lo aumentan 3, con cambios estadísticamente significativos ( $\delta < 0,05$ ).

No obtenemos los mismos resultados para los  $>65$  años ( $\delta = 0,136$ ).

Con los mismos rangos de edad comentados anteriormente, y distribuyendo la muestra inicial de 47 pacientes en hombres y mujeres, hemos aplicado el mismo estadístico de la  $\delta$  de Somers. Solamente en las

mujeres del rango de edades 46-65 hemos encontrado significancia estadística ( $\delta < 0,05$ ), disminuyendo 4 de ellas su grado de obesidad y aumentándolo 2.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas comparando peso inicial vs peso final e IMC inicial vs IMC final entre los diferentes rangos de edad.

En nuestro estudio hemos comprobado diferencias de comportamiento entre hombres y mujeres en cuanto al cambio de graduación en la obesidad; en las mujeres hay una mayor tendencia a reducirlo. En general los varones suelen ser menos cumplidores con las pautas impuestas en una consulta de obesidad por causas como: menor preocupación por la imagen personal o menor presión social.



Hay diferencias de comportamiento en hombres y mujeres según su rango de edad. En los rangos de edad 26-45 y 46-65 hay una tendencia a disminuir el grado de obesidad, lo cual no ocurre para los pacientes mayores de 65 años. Los resultados son mejores en las mujeres menores de 65 años, frente a las mayores de 65 años, ya que en el primer caso, la tendencia es a disminuir su grado de obesidad, mientras que en el último caso es el comportamiento opuesto. Factores sociales como la jubilación y la falta de ejercicio o endocrinos como la menopausia, pueden explicar el aumento de peso en las mujeres mayores de 65 años<sup>23</sup>.

En una revisión realizada en el año 2008 (de varios estudios entre el año 2000 y el 2006) referente a cambios de conducta alimentaria para el tratamiento de la obesidad, se muestran unos resultados modestos, que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio. En nuestro caso, los resultados modestos pueden ser debidos al pequeño tamaño muestral y al corto periodo de tiempo analizado<sup>24</sup>.

## Conclusiones

Unos hábitos nutricionales saludables basados en la dieta mediterránea, pueden conseguir una reducción de peso a largo plazo, y ser compatibles con la vida cotidiana del paciente<sup>25</sup>. Nuestro estudio muestra unos resultados esperanzadores en este aspecto.

El protocolo que se sigue en la consulta de obesidad del CHUVI es una buena alternativa a los tratamientos convencionales, ya que consigue la adquisición de hábitos nutricionales correctos con la consecuente disminución de peso. En los casos en los que no se consigue una bajada de peso, conseguimos un éxito parcial, al estabilizar al paciente en un determinado IMC tras 2 años de seguimiento.

## Referencias

- Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Escobar Jiménez L. Estilos de vida asociados con sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 144-51.
- Oviedo G, Marcano M, Morón de Salim A, Solano L. Exceso de peso y patologías asociadas en mujeres adultas. *Nutr Hosp* 2007; 22 (3): 358-62.
- OMS | Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012 [Internet]. WHO. [citado 7 de mayo de 2013]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/es/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/es/)
- Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Suppl. 5): 21-31.
- Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8 (1): 200.
- Ríos M, Fluiters E, Pérez Méndez LF, García-Mayor EG, García-Mayor RV. Prevalence of childhood overweight in North-western Spain: a comparative study of two periods with a ten year interval. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 1999; 23 (10): 1095-8.
- De Miguel-Etayo P, Moreno LA, Iglesia I, Bel-Serrat S, Mouratidou T, Garagorri JM. Body composition changes during interventions to treat overweight and obesity in children and adolescents; a descriptive review. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 52-62.

- Martínez Vizcaíno V, Cañete García-Prieto J, Notario-Pacheco B, Sánchez-López M. Successful intervention models for obesity prevention: the role of healthy life styles. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Suppl. 5): 105-13.
- Morales-Falo EM, Sánchez-Moreno C, Esteban A, Alburquerque JJ, Garaulet M. [Quality of the diet «before and during» a weight loss treatment based on Mediterranean Diet; behavioural therapy and nutritional education]. *Nutr Hosp* 2013; 28 (4): 980-7.
- Arrebola Vivas E, Gómez-Candela C, Fernández Fernández C, Bermejo López L, Loria Kohen V. [Effectiveness of a program for treatment of overweight and nonmorbid obesity in primary healthcare and its influence lifestyle modification]. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 137-41.
- Rubio MA, Salas-Salvado J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 5 (3): 135-75.
- El Ferrol AM. El paciente con exceso de peso: guía práctica de actuación en Atención Primaria. *Rev Esp Obes* 2006; 4 (1): 33-44.
- Luque GT, García-Martos M, Gutiérrez CV, Vallejo NG. Papel del ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la obesidad en adultos. *Retos Nuevas Tendencias En Educ Física Deporte Recreación* 2010; (18): 47-51.
- Luís Griera J, María Manzanares J, Barbany M, Contreras J, Amigó P, Salas-Salvado J. Physical activity, energy balance and obesity. *Public Health Nutr* 2007; 10 (10A): 1194-9.
- Vázquez Martínez C, Monereo Mejías S, Moreno Esteban B. Una sentencia firme contra la mala práctica en el tratamiento de la obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23 (3): 177-82.
- Gómez Candela C, Palma Milla S, Piedra León M, Bermejo L, Loria Kohen V. Assessment of compliance and effectiveness of our therapeutic-educational program for patients with grade II obesity with complications and morbid obesity who do not pass the bariatric surgery protocol. *Nutr Clínica Dietética Hosp* 2009; 29 (3): 25-31.
- Loria Kohen V, Gómez Candela C, Lourenço Nogueira T, Pérez Torres A, Castillo Rabaneda R, Villarino Marín M, et al. Evaluación de la utilidad de un Programa de Educación nutricional en Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5): 558-67.
- Pivi GAK, da Silva RV, Juliano Y, Novo NF, Okamoto IH, Brant CQ, et al. A prospective study of nutrition education and oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease. *Nutr J* 2011; 10: 98.
- Loria KV, Gómez CC, Lourenço NT, Pérez TA, Castillo RR, Villarino MM, et al. Evaluation of the utility of a Nutrition Education Program with Eating Disorders]. *Nutr Hosp Organo Of Soc Española Nutr Parenter Enter* 2009; 24 (5): 558.
- Roberto HL, Carlos FBJ. Influencia de un programa de educación nutricional en la modificación del desayuno en un grupo de adolescentes. [citado 6 de mayo de 2013]; Recuperado a partir de: [http://sedca.es/publicaciones/revista\\_2010\\_02/Influencia%20programa%20nutricional.pdf](http://sedca.es/publicaciones/revista_2010_02/Influencia%20programa%20nutricional.pdf)
- Jafri A, Jabari M, Hibbi N, Delpeuch F, Derouiche A. Estudio del papel de la educación nutricional en el proceso de pérdida de peso. [citado 6 de mayo de 2013]; Recuperado a partir de: [http://www.nutricion.org/publicaciones/revista\\_2012\\_32\\_3/E-STUDIO.pdf](http://www.nutricion.org/publicaciones/revista_2012_32_3/E-STUDIO.pdf)
- Gómez JD, Fuster MA, Viñuela IC. Resultados de la intervención educativa en pacientes con obesidad. *Nutr Hosp* 2002; 17 (2): 93-6.
- García AA, Coto PL, González CG. Síndrome metabólico, obesidad y terapia hormonal de sustitución. *Rev Española Obesidad* 2008; 6 (6): 340-50.
- Márquez-Ibáñez B, Armendariz-Anguiano AL, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de ensayos clínicos controlados mediante cambios en el comportamiento para el tratamiento de la obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 1-5.
- Garaulet M, Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp Organo Of Soc Española Nutr Parenter Enter* 2010; 25 (1): 9-17.



Original / Obesidad

# The high glycemic index diet was an independent predictor to explain changes in agouti-related protein in obese adolescents

Bárbara Dal Molin Netto<sup>1,2</sup>, Deborah Cristina Landi Masquio<sup>1,2</sup>, Raquel Munhoz da Silveira Campos<sup>1,2</sup>, Priscila de Lima Sanches<sup>1,2</sup>, Flavia Campos Corgosinho<sup>1,2</sup>, Lian Tock<sup>6</sup>, Lila Missae Oyama<sup>2</sup>, Marco Túlio de Mello<sup>1,2,3</sup>, Sergio Tufik<sup>1,3</sup> and Ana Raimunda Dâmaso<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. UNIFESP-EPM. <sup>2</sup>Post Graduate Program of Nutrition. <sup>3</sup>Department of Psychobiology. <sup>4</sup>Biosciences Department. <sup>5</sup>Post Graduate Program of Interdisciplinary Health Sciences (UNIFESP-EPM). <sup>6</sup>Weigh Science. Brazil.

## Abstract

The high glycemic index diet was an independent predictor to explain changes in agouti-related protein in obese adolescents.

**Background & Aims:** The role of diet glycemic index (GI) in the control of orexigenic and anorexigenic factors of the energy balance is still not clear. The present study aimed to assess whether the habitual diet, according to different GI foods, exerts influence on regulation of energy balance markers and the effects of interdisciplinary intervention in obese adolescents.

**Methods:** A total of 55 obese adolescents, aged from 14 to 19 years, were submitted to one year of interdisciplinary therapy and were divided in two groups, according to the predominant dietary pattern of food intake: high-GI group (H-GI; n = 29) and moderate/low-GI group (M/L-GI; n = 26).

**Results:** The concentration of orexigenic factor AgRP ( $p < 0.01$ ), visceral fat ( $p = 0.04$ ) and visceral/subcutaneous ratio ( $p = 0.03$ ) were higher in the group of H-GI when compared with M/L-GI group. Moreover, the habitual consumption of H-GI foods was an independent predictor to explain changes in AgRP concentrations. After one year of interdisciplinary therapy, the adolescents presented significant reductions in body weight, total body fat (%), visceral and subcutaneous fat and HOMA-IR, as well as a significant increase of fat free mass (%).

**Conclusions:** Our results may suggest that habitual H-GI diet could upregulate orexigenic pathways, contributing to vicious cycle between undesirable diets, deregulates energy balance and predispose to obesity. One the other hand, one year of interdisciplinary therapy can significant improves metabolic profile and central obesity in adolescents.

(Nutr Hosp. 2014;29:305-314)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7087

Key words: Obesity. Energy balance. Neuropeptides. Food consumption. Glycemic index.

**Correspondence:** Ana R. Dâmaso.  
Universidade Federal de São Paulo. Brasil.  
E-mail: ana.damaso@unifesp.br

Recibido: 27-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 31-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.

## LA DIETA DE ALTO ÍNDICE GLUCÉMICO ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE PARA EXPLICAR LOS CAMBIOS EN LA PROTEÍNA RELACIONADA AL AGOUTI EN ADOLESCENTES OBESOS

### Resumen

La Dieta de alto índice glucémico es un predictor independiente para explicar los cambios en la proteína relacionada al agouti en adolescentes obesos.

**Introducción y objetivos:** El papel de la dieta de índice glucémico (GI) en el control de los factores orexigénicos y anorexígenos del balance de energía todavía no está claro. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar si la dieta habitual, de acuerdo con diferentes alimentos con IG, ejerce influencia sobre la regulación de los marcadores del balance de energía y los efectos de la intervención interdisciplinaria en adolescentes obesos.

**Métodos:** Un total de 55 adolescentes obesos, con edades de 14 a 19 años, han sido sometidos a un año de tratamiento interdisciplinario y se dividieron en dos grupos, de acuerdo al patrón de dieta predominante de la ingesta de alimentos: el grupo IG alto (H-GI; n = 29) y GI moderada/bajo grupo (M/L-GI, n = 26).

**Resultados:** La concentración de orexigenic factor de AgRP ( $p < 0,01$ ), la grasa visceral ( $p = 0,04$ ) y la relación visceral/subcutánea ( $p = 0,03$ ) fueron mayores en el grupo de H-GI en comparación con el grupo M/L-GI. Por otra parte, el consumo habitual de alimentos H-GI fue un predictor independiente para explicar los cambios en las concentraciones de AgRP. Después de un año de tratamiento interdisciplinario, los adolescentes presentan una reducción significativa en el peso corporal, la grasa corporal total (%), visceral y la grasa subcutánea y el HOMA-IR, así como un aumento significativo de la masa libre de grasa (%).

**Conclusiones:** Nuestros resultados pueden sugerir que la dieta H-GI habitual podría upregulate vías orexigénicas, contribuyendo al círculo vicioso entre las dietas indeseables, desregula el equilibrio energético y predisponen a la obesidad. Uno por otro lado, un año de tratamiento interdisciplinario puede perfil metabólico mejora significativa y la obesidad central en los adolescentes.

(Nutr Hosp. 2014;29:305-314)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7087

Palabras clave: Obesidad. Balance energético. Neuropeptidos. Consumo de alimentos. Índice glucémico.

## Introduction

Dietary patterns in Brazil are constituted by the excessive consumption of saturate fat, sugar, food industrialized and soft drinks. There has also been insufficient consumption of healthier foods, particularly dairy products, vegetables, and fruits may be related to the increasing prevalence of obesity and its co-morbidities in children and adolescents<sup>1-4</sup>.

Some studies in healthy children and men showed that the source and type of carbohydrate, as well as how the food is processed and consumed can affect the fat mass and body weight and seems to trigger a sequence of hormonal events that promote hunger and overeating<sup>5,6</sup>. The human body is involved in a complex physiological system that maintains relatively constant body weight and fat stores. This regulatory system endowed of central nervous system is crucial to multiple interactions between the gastrointestinal tract and adipose tissue. The hormone leptin has a key role in control of energy intake and expenditure, integrating multiple neural and peripheral signals, stimulating anorexigenic neurons that express pro-opiomelanocortin (POMC), precursor of melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) and cocaine- and amphetamine- regulated transcript (CART). Moreover, leptin exerts effects on the hypothalamus inhibiting orexigenic neurons that express neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) to decrease food intake and increase energy expenditure<sup>7,8</sup>.

By definition, the glycemic index (GI) is measure as the incremental area under the blood glucose response curve of a 50 g carbohydrate portion of a test food expressed as a percent of the response to the same amount of carbohydrate from a standard food. GI provides a measurement of the quality, but not of the quantity of the consumed carbohydrate<sup>9</sup>. Previous research in animal has shown that the weight gain was greater and faster in high carbohydrates diet, specifically with high glycemic index (H-GI) carbohydrates, than in other groups. This fact suggest an initial pronounced hyperphagia and subsequent passive overconsumption, stimulating the activity of appetite-stimulatory neuron by neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AgRP) mRNA expression in the hypothalamus<sup>10,11</sup>. Indeed, recent study, in healthy humans, suggest that the consumption of a low-glycemic diet may help to appetite control, decreasing orexigenic and increasing anorexigenic factors, favoring the obesity control<sup>12</sup>. Although these results were demonstrated only in the acute conditions in healthy adults.

Moreover, the regulation of body weight and energy balance is a homeostatic mechanism in which several coordinated systems are implicated, but in obesity it appears deregulates and impairs weight loss. As suggested by some authors the consumption of two daily low GI meals is enough to promote effects on the regulation of energy homeostasis because of its pattern of expression and physiological effects<sup>4</sup>. However, little is known about the role of different glycemic

index foods in the control of orexigenic and anorexigenic factors of energy balance, mostly considering obese adolescents.

Therefore, the aims of the present study were a) to evaluate whether the habitual diet, according to the predominant dietary pattern of different GI foods exerts influence in the regulation of energy balance markers b) to assess the effects of interdisciplinary intervention in obese adolescents after one year.

## Materials and methods

### *Subjects*

The subjects comprised 55 obese adolescents, aged from 14 to 19 years (mean age  $16.77 \pm 1.96$  years). Calculations of nutritional status according to BMI-for-age values were performed using WHO Anthro Plus 1.0.4 software. The nutritional diagnosis was based on the BMI-for-age (BAZ) for the children aged  $> 5$  years and adolescents  $\leq 19$  years of age (Z score  $\geq +2SD$ ), according to cut-off points recognised by World Health Organization<sup>13</sup>. The inclusion criteria for the post-pubertal stage were based on the Tanner scale (stage five) for both boys and girls. Non-inclusion criteria were as follows: other metabolic or endocrine diseases, chronic alcohol consumption, previous use of drugs such as anabolic-androgenic steroids or psychotropics, which may affect appetite regulation and pregnancy. This study was conducted in conformed to the World Medical Association Declaration of Helsinki and approval was given by the ethics committee of the Federal University of São Paulo and registered in the Clinical trial.gov (NCT 01388773). All participants signed a term of free and informed consent.

### *Anthropometric measurements and body composition*

The BMI was calculated as the ratio of the weight (kg) to the height squared ( $m^2$ ). The weight and height were first determined using techniques recommended by WHO [13]. Body weight was determined with a Filizola® balance (Indústrias Filizola S/A, São Paulo, SP, Brazil), with a maximum capacity of 200 kg and a calibration of 0.01 kg. Height was measured to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer (Sanny, model ES 2030). Fat mass (% and kg) and fat free mass (% and kg) were measured by air displacement plethysmography in a BODPOD body composition system (version 1.69; Life Measurement Instruments, Concord, CA).

### *Visceral and subcutaneous adiposity measurements*

All abdominal ultrasonographic (US) procedures and measurements of visceral and subcutaneous fat

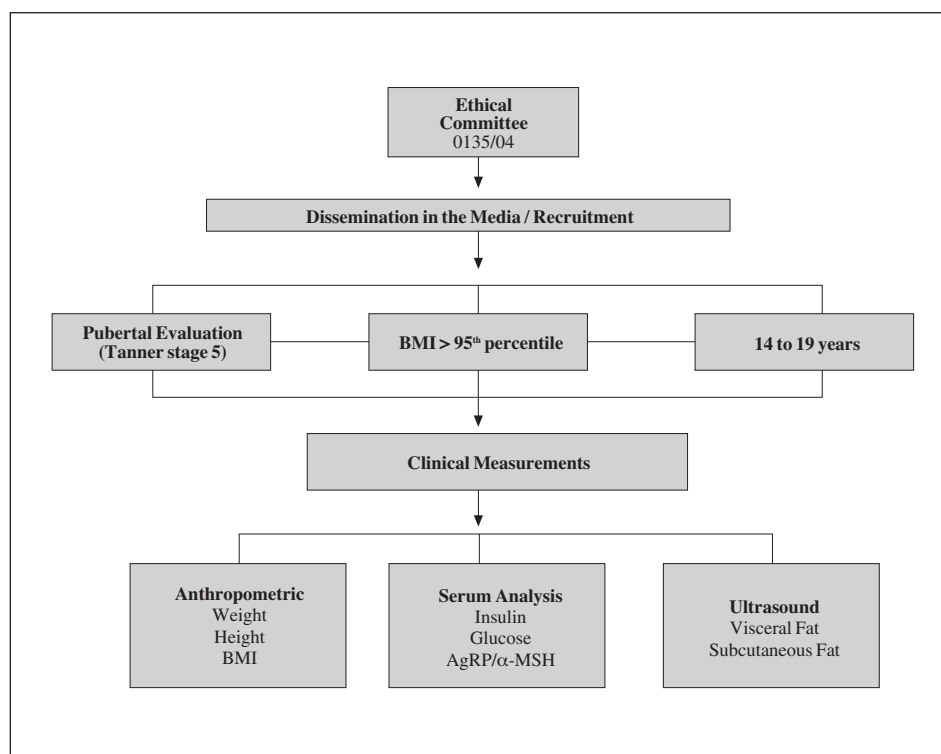


Fig. 1.—Description of the methodology adopted to develop the study.

tissue were performed by physician. US measurements of intra-abdominal (visceral) and subcutaneous fat were obtained. US-determined subcutaneous fat was defined as the distance between the skin and external face of the rectus abdominis muscle, and visceral fat was defined as the distance between the internal face of the same muscle and the anterior wall of the aorta. Cut-off points to define visceral obesity by ultrasonographic parameters were based on previous methodological descriptions by Ribeiro-Filho<sup>14</sup>.

#### Assessment of food consumption

The dietary consumption data were acquired by the administration of a validated semi quantitative food-frequency questionnaire<sup>15</sup>. An interview was performed by trained dietitians. For each food item, a unit or portion size was specified (e.g., a slice of bread or a glass of soft drink), and each participant was asked how frequently, during the last six months, was consumed that food item and in what quantity.

Food intake was categorized by the frequency of consumption fixed as frequently in this study—minimum consumption of food item  $\geq 4$  days per week. The classification of the groups was based according to the predominant dietary pattern of food intake as shown in table I.

Glycemic index (GI) of each food item was assigned using a previously published method. Foods with a H-GI are those with values  $\geq 70$  (refined sugar, soft drinks

**Table I**  
Food items and quantity considered to classification of dietary pattern of adolescents obese

| Dietary pattern                            | Food items                                             | Quantity                       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| High Glycemic Index group (H-GI)           | Sugar<br>Soft drink<br>White bread                     | $\geq 3$ of H-GI food items    |
|                                            | Fruits<br>Vegetables<br>Beef, chicken and fish<br>Milk | $\leq 1$ of M/L- GI food item  |
| Moderate/low Glycemic Index group (M/L-GI) | Fruits<br>Vegetables<br>Beef, chicken and fish<br>Milk | $\geq 3$ of M/L- GI food items |
|                                            | Sugar<br>Soft drink<br>White bread                     | $\leq 1$ of H-GI food item     |

\*Sugar includes sugar added in the processing or preparation of foods and beverages.

and white bread), while those with a M/L-GI present values of 56 to 69 (beans), and those of a low-GI values  $\leq 55$  (fruits, leafy vegetables, beef, chicken and fish, milk)<sup>16</sup>. Area under the curve (AUC) is calculated and GI is determined by the following equation:



$$GI = \frac{\text{Increase in the area under the curve of the tested food} \times 100}{\text{Increase in the area under the curve if the reference food item}}$$

After categorizing by the frequency of consumption according glycemic index, the subjects were divided into two groups: H-GI (n = 29) and M/L-GI (n=26). The participants were matched by BMI.

### *Biochemical analysis*

After an 8-hour fast, blood was collected from the intermediate vein of the forearm by trained individuals. The glucose,  $\alpha$ -MSH, AgRP concentrations were measured using a commercially available enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) kit from Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (Belmont, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. Insulin resistance was assessed by the homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) and calculated as the product of blood glucose (fasting blood glucose) and immunoreactive insulin (I): (fasting blood glucose (mg/dl)  $\times$  I (mU/l)/405).

### *Dietary intervention*

Energy intake was set at the levels recommended by the dietary reference intake for subjects with low levels of physical activity of the same age and gender following a balanced diet<sup>17</sup>. No drugs or antioxidants were recommended. Once a week, adolescents had dietetics lessons (providing information on the food pyramid, diet record assessment, weight-loss diets, food labels, dietetics, fat-free and low-calorie foods, fats (kinds, sources and substitutes), fast-food calories and nutritional composition, good nutritional choices on special occasions, healthy sandwiches, shakes and products to promote weight loss, functional foods and decisions on food choices). All patients received individual consultation during the intervention program.

### *Physical program*

The aerobic training plus resistance training (AT+RT) regimen was performed three times per week for one year. This training included 30 minutes of AT plus 30 minutes of RT per session. The volunteers were oriented to invert the order of the exercises at each training session: in one session, the adolescent started the training session with aerobic exercises, and in the subsequent session, the same adolescent started with the RT. The AT mode consisted of running on a motor-driven treadmill at the cardiac frequency intensity of the ventilatory threshold I, which was determined by the results of an initial oxygen uptake test for aerobic exercises (cycle-ergometer and treadmill). The detection threshold ventilatory threshold -1 corresponds

to the identification indirectly, the exercise intensity at which blood lactate suffers rise in the value of rest, during progressive exercise test through evaluation by spirometry test. This index has been used to detect the maximum intensity of work safe for some individuals with comorbid cardiac or is sedentary. That intensity safe stress is predicted by the identification of heart rate corresponding to ventilatory threshold-1. The test for the identification of the ventilatory threshold-1 is done through a progressive exercise protocol which can be done either on a treadmill and a stationary bicycle. The evaluation is conducted by an expert evaluator for testing.

The physiologists controlled the cardiac frequency, which was measured with a cardiometer at intervals of 5 minutes during all training sessions. The physical program was based on the American College of Sports Medicine (ACSM) recommendations<sup>18</sup>. We used physical exercises for the main muscle groups (bench press, leg press, sit-ups, lat pull-down, hamstring curls, lower back, military press, calf raises, arm curls, and triceps pushdown), and the order of the exercises was strictly followed by the group<sup>19</sup>.

### *Statistical Analysis*

Parametric data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and non-parametric data as median  $\pm$  standard error of mean (SEM). The association between the variables studied was determined by Chi-squared test, followed to Fischer exact test when appropriated. To evaluate the homogeneity of variables was performed Shapiro Wilk test. Comparisons between the measures at baseline and after therapy were made using Mann-Whitney test (non-parametric variables). We used multiple stepwise linear regression model to identify the variables that made an important contribution to influence AgRP concentrations. In the model, the homocedasticity was checked using *Durbin-Watson* test, considering appropriate values between 0.8-1.6 (D-W = 1.52). The statistical program Statistical Package for the Social Sciences SPSS for Windows, version 16.0 (SPSS Inc., 2006, Chicago, IL, USA) was used to analyze the data. Minimal significance value was  $p \leq 0.05$ .

## **Results**

### *Comparison between the groups according to different glycemic indexes at baseline*

Energy intake, anthropometric measurements and body composition

The mean of energy intake was significantly major in the H-GI group compared to values found for M/L-GI group (2034.43  $\pm$  562.77 kcal vs 1626.56  $\pm$  419.68 kcal;  $p = 0.04$ ). Participants of H-GI group presented higher visceral (5.22  $\pm$  1.87 cm vs 4.19  $\pm$  1.17 cm;  $p = 0.04$ ) and visceral/subcutaneous ratio (1.29  $\pm$  0.54 vs 1.00  $\pm$



0.41;  $p = 0.03$ ) compared with M/L-GI group. Body weight ( $107.41 \pm 12.91$  kg vs  $107.76 \pm 13.39$  kg;  $p = 0.48$ ), body mass index (BMI) ( $37.22 \pm 4.62$  kg/m<sup>2</sup> vs  $38.12 \pm 5.13$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.63$ ), BAZ-score ( $2.83 \pm 0.93$  vs  $3.39 \pm 0.70$ ;  $p = 0.07$ ), fat body mass ( $47.61 \pm 6.53\%$  vs  $46.45 \pm 4.70\%$ ;  $p = 0.28$ ), subcutaneous fat ( $4.20 \pm 0.81$  cm vs  $4.46 \pm 1.11$  cm;  $p = 0.55$ ) and lean body mass ( $52.38 \pm 6.53\%$  vs  $53.54 \pm 4.70\%$ ;  $p = 0.28$ ) were not significantly different between the groups (Table II).

### Biochemical analysis

It was showed higher serum concentration of orexi-genic factor AgRP in patients of H-GI group compared with subjects of M/L-GI group ( $0.49 \pm 0.09$  ng/mL vs  $0.21 \pm 0.05$  ng/mL;  $p < 0.01$ ), while the anorexigenic factor ( $\alpha$ -MSH) did not present significant difference between the groups ( $0.76 \pm 0.11$  ng/mL vs  $0.91 \pm 0.13$  ng/mL;  $p = 0.93$ ) (Table II).

Moreover, multiple stepwise linear regression analyses were performed with the changes in AgRP as dependent variable. This analyse revealed that intake of higher glycemic index was an independent predictor to explain changes in AgRP concentrations ( $\beta$  coefficient = 0.388;  $P < 0.01$ ) (Table III).

Analyzing the food intake data, it was observed improvements in dietary pattern considering that 86.2% of adolescents moved from the H-GI group at the baseline to M/L-GI group at the end of therapy. Therefore, due to a reduced number of adolescents that remained in the H-GI group at the end of therapy was not possible to compare statistically the variables.

**Table III**  
Multiple linear regression analysis for the determinants of changes on AgRP concentrations

| Variables                              | $\beta$ coefficient | P               |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------|
| Age (years)                            | -0.120              | 0.43            |
| Body mass (kg)                         | 0.034               | 0.79            |
| Groups in conformity to glycemic index | 0.388               | <b>&lt;0.01</b> |
| Age (years) -0.073                     | 0.58                |                 |
| Visceral fat (cm)                      | 0.130               | 0.35            |
| Groups in conformity to glycemic index | 0.317               | <b>0.02</b>     |
| Age (years)                            | -0.123              | 0.34            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 0.147               | 0.25            |
| Groups in conformity to glycemic index | 0.402               | <b>&lt;0.01</b> |
| Age (years)                            | -0.105              | 0.48            |
| BAZ (Z score)                          | 0.265               | 0.10            |
| Groups in conformity to glycemic index | 0.373               | <b>0.03</b>     |
| Age (years)                            | -0.074              | 0.57            |
| Visceral / Subcutaneous fat (cm)       | 0.134               | 0.33            |
| Groups in conformity to glycemic index | 0.318               | <b>0.02</b>     |

### Effects of therapy for the entire study population

#### Energy intake, anthropometric measurements and body composition

The energy intake in baseline time was around  $1806.02 \pm 514.21$  kcal decreased significantly to  $1286.24 \pm 359.66$  kcal ( $p < 0.01$ ), at the end of therapy.

**Table II**  
Energy intake, body composition, biochemical and anthropometric parameters of obese adolescents, according to dietary pattern of consumption of foods in conformity to the glycemic index

| Variables                | Dietary pattern<br>High Glycemic Index group | Dietary pattern<br>Moderate and Low Glycemic Index group | p               |
|--------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|
|                          | Baseline<br>(n = 29)                         | Baseline<br>(n = 26)                                     |                 |
| Energy intake (kcal)     | 2034.43 $\pm$ 562.77                         | 1626.56 $\pm$ 419.68                                     | <b>0.04</b>     |
| Body weight (kg)         | 107.41 $\pm$ 12.91                           | 107.76 $\pm$ 13.39                                       | 0.48            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 37.22 $\pm$ 4.62                             | 38.12 $\pm$ 5.13                                         | 0.63            |
| BAZ (Z score)            | 2.83 $\pm$ 0.93                              | 3.39 $\pm$ 0.70                                          | 0.07            |
| Body fat (%)             | 47.61 $\pm$ 6.53                             | 46.45 $\pm$ 4.70                                         | 0.28            |
| Fat free mass (%)        | 52.38 $\pm$ 6.53                             | 53.54 $\pm$ 4.70                                         | 0.28            |
| Subcutaneous fat (cm)    | 4.20 $\pm$ 0.81                              | 4.46 $\pm$ 1.11                                          | 0.55            |
| Visceral fat (cm)        | 5.22 $\pm$ 1.87                              | 4.19 $\pm$ 1.17                                          | <b>0.04</b>     |
| Visc/Subc ratio          | 1.29 $\pm$ 0.54                              | 1.00 $\pm$ 0.41                                          | <b>0.03</b>     |
| Glucose (mg/dL)          | 91.45 $\pm$ 7.77                             | 92.07 $\pm$ 8.06                                         | 0.52            |
| HOMA-IR                  | 4.01 $\pm$ 0.48                              | 3.74 $\pm$ 0.50                                          | 0.86            |
| Alpha-MSH (ng/mL)        | 0.76 $\pm$ 0.11                              | 0.91 $\pm$ 0.13                                          | 0.93            |
| AgRP (ng/mL)             | 0.49 $\pm$ 0.09                              | 0.21 $\pm$ 0.05                                          | <b>&lt;0.01</b> |

BMI = body mass index; BAZ=BMI-for-age; HOMA-IR= homeostasis model assessment insulin resistance index; Visc/Subc ratio = Visceral fat/Subcutaneous fat ratio; AgRP (ng/mL) = agouti related-peptide (ng/mL). Reference value: glucose 60-110 mg/dL, HOMA-IR (<2.0). Mann-Whitney test. Comparison between high glycemic index group vs moderate and low glycemic group in baseline,  $p \leq 0.05$

After one year of interdisciplinary intervention were observed significant reduction of total body weight from  $108.26 \pm 19.02$  kg to  $100.62 \pm 19.80$  kg ( $p = 0.03$ ), body mass index (BMI) from  $37.81 \pm 5.25$  kg/m<sup>2</sup> to  $34.43 \pm 6.07$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ), BAZ-score from  $3.32 \pm 0.78$  to  $2.64 \pm 0.83$  ( $p = 0.01$ ), fat body mass decreased from  $46.65 \pm 5.43\%$  to  $40.35 \pm 5.58\%$  ( $p < 0.01$ ), a decrease in visceral ( $5.18 \pm 1.67$  cm vs  $3.31 \pm 1.57$  cm;  $p < 0.01$ ) and subcutaneous fat ( $4.41 \pm 0.97$  cm vs  $3.23 \pm 1.11$  cm;  $p < 0.01$ ) and increase of lean body mass from  $53.34 \pm 5.93\%$  to  $59.65 \pm 5.58\%$  ( $p < 0.01$ ) (Table IV).

#### Biochemical analysis

After weight loss intervention, the serum concentration of AgRP ( $0.53 \pm 0.21$  ng/mL vs  $0.38 \pm 0.06$  ng/mL;  $p = 0.25$ ) and -MSH ( $0.66 \pm 0.06$  ng/mL vs  $0.58 \pm 0.12$  ng/mL;  $p = 0.63$ ) were not significantly different when compared with baseline values. After one year, we observed significant improvement in HOMA-IR, reducing from  $3.88 \pm 0.34$  to  $2.01 \pm 0.31$  ( $p < 0.01$ ) (Table IV).

#### Frequency of food consumption according to glycemic index

At baseline conditions, the assessment of food intake with a H-GI revealed that 52.7% of the adolescents consumed soft drink and 78.2% consumed white bread frequently. After the therapy, the frequency of these foods consumption decreased significantly to 7.3% and 56.4%, respectively. Considering the intake of foods with M/L-GI, it was also observed a significantly asso-

ciation between the frequency analysed before and after 1 year of interdisciplinary intervention. The consumption of fruits and vegetables increased from 43.6% to 85.5% and from 38.1% to 83.6% respectively, at the end of therapy (Figs. 2 and 3).

#### Discussion

We investigated the impact of habitual diet with different glycemic indexes on neuropeptides in the neuroendocrine regulation of energy balance, including total and visceral body fat. Therefore, one of the most important findings in the present investigation was that H-GI diet could upregulate of orexigenic pathways in obese adolescents, leading a positive energy balance promoting obesity.

In fact, recent studies, in animal experiments and adolescents, have consistently shown that the obesity is caused by a deregulation of orexigenic and anorexic factors that can influence energy homeostasis<sup>3,5,19</sup>. AgRP is one of the strongest peptides that were reported to induce sustained hyperphagia and possibly make weight loss difficult in obesity<sup>20-22</sup>. Alterations in AGRP expression have been observed in chronic conditions of positive energy balance sustained hyperphagia and leads to obesity<sup>23</sup>. In our study, the frequently consumption of refined sugar, soft drink and white bread were included in the habitual H-GI diet as it contains a H-GI carbohydrates. Thus, we observed a higher serum concentration of orexigenic factor AgRP in patients that reported in long-term frequently intake of H-GI foods, but not in the M/L-GI group.

Studies have reported that H-GI carbohydrates diet can significantly activate the peripheral sympathetic

**Table IV**  
*Energy intake, body composition, biochemical and anthropometric parameters before and after interdisciplinary therapy for obese adolescents*

| Time                     | Baseline (n = 55)    | After therapy (n = 55) |                 |
|--------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|
| Variables                | Mean $\pm$ SD        | Mean $\pm$ SD          | P               |
| Energy intake (kcal)     | 1806.02 $\pm$ 514.21 | 1286.24 $\pm$ 359.66   | <b>&lt;0.01</b> |
| Body weight (Kg)         | 108.26 $\pm$ 19.02   | 100.62 $\pm$ 19.80     | <b>0.03</b>     |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 37.81 $\pm$ 5.25     | 34.43 $\pm$ 6.07       | <b>&lt;0.01</b> |
| BAZ (Z score)            | 3.32 $\pm$ 0.78      | 2.64 $\pm$ 0.83        | <b>0.01</b>     |
| Body fat (%)             | 46.65 $\pm$ 5.43     | 40.35 $\pm$ 5.58       | <b>&lt;0.01</b> |
| Fat free mass (%)        | 53.34 $\pm$ 5.93     | 59.65 $\pm$ 5.58       | <b>&lt;0.01</b> |
| Subcutaneous fat (cm)    | 4.41 $\pm$ 0.97      | 3.23 $\pm$ 1.11        | <b>&lt;0.01</b> |
| Visceral fat (cm)        | 5.18 $\pm$ 1.67      | 3.31 $\pm$ 1.57        | <b>&lt;0.01</b> |
| Visc/Subc ratio          | 1.22 $\pm$ 0.45      | 1.04 $\pm$ 0.46        | 0.06            |
| Glucose (mg/dL)          | 90.87 $\pm$ 7.43     | 91.80 $\pm$ 5.99       | 0.31            |
| HOMA-IR                  | 3.88 $\pm$ 0.34      | 2.01 $\pm$ 0.31        | <b>&lt;0.01</b> |
| Alpha-MSH (ng/mL)        | 0.66 $\pm$ 0.06      | 0.58 $\pm$ 0.12        | 0.63            |
| AgRP (ng/mL)             | 0.53 $\pm$ 0.21      | 0.38 $\pm$ 0.06        | 0.25            |

BMI = body mass index; BAZ = BMI-for-age; HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance index; Visc/Subc ratio = Visceral fat/Subcutaneous fat ratio; AgRP (ng/mL) = agouti related-peptide (ng/mL). Reference value: glucose 60-110 mg/dL, HOMA-IR (<2.0). Mann-Whitney test.  $p$  = difference between baseline and after therapy,  $p \leq 0.05$ .

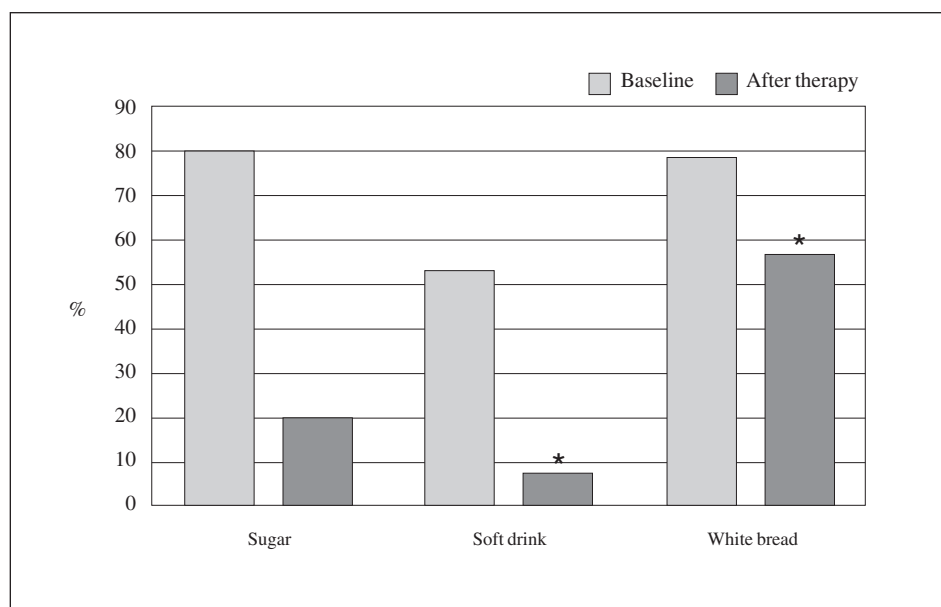


Fig. 2.—Foods of high glycemic index frequently consumed ( $\geq 4$  days/week) by obese adolescents submitted to long-term interdisciplinary therapy. Difference between baseline and after therapy,  $p \leq 0.05$ .

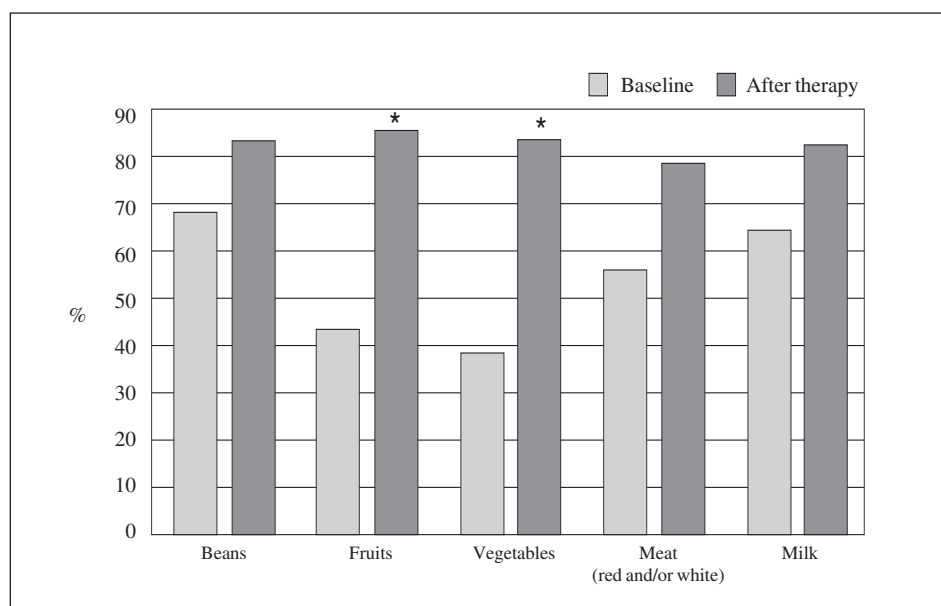


Fig. 3.—Foods of moderate and low glycemic index frequently consumed ( $\geq 4$  days/week) by obese adolescents submitted to long-term interdisciplinary therapy. Difference between baseline and after therapy,  $p \leq 0.05$ .

nervous system (SNS), however, diets with a M/L-GI, may not be associated with a significant sympathoexcitatory effect<sup>24</sup>. Another study, showed acute activation of the SNS after a H-GI diet accompanied to a significant release of the serum NPY in healthy individuals<sup>12</sup>. In nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents it was demonstrated positive correlation between carbohydrate intake and NPY<sup>25</sup>. Although in this study the authors did not analyze the orexigenic effects of H-GI diet on obese adolescents.

Recent studies in experimental model have shown the diets effects on hypothalamic inflammation in the regulation of energy homeostasis<sup>26</sup>. This is supported by the fact that when mice fed linolenic (C18:3,  $\omega 3$ ) and oleic (C18:1,  $\omega 9$ ) unsaturated fatty acids diet there was signi-

ficantly reduced hypothalamic expression of a number of inflammatory markers, enhanced the anorexigenic act of leptin and these effects were accompanied by reductions in the mRNA expressions of orexigenic neuropeptide NPY and increase of POMC and CART<sup>27</sup>. The major contribution these findings were improvement of leptin signal transduction while decreased expression of NPY in the hypothalamus, these pathways seems to constitute the molecular basis for obesity, in both animal and human. Moreover, the data of this study showed that, besides pharmacological and genetic approaches, nutrients can also be attractive candidates for controlling hypothalamic inflammation in obese subject.

A similar associations have also been reported between H-GI diet and raised inflammatory status<sup>28,29</sup>.

This mechanism could be hypothesized to explain that the predominant dietary pattern of H-GI observed in the present investigation can be modulated inflammation of the hypothalamus, leading higher AgRP concentrations.

Therefore, the present investigation provided for the first time evidence that a habitual H-GI diet affects hunger, accompanied the significant releasing of the serum AgRP when compared with a M/L-GI dietary pattern. It is likely that H-GI diet plays a modulatory role in feeding; suggesting affects the neuroendocrine energetic balance, stimulating the orexigenic factors and favoring adiposity and its metabolic consequences of the obese adolescents.

In fact, this finding might partially explain why visceral fat and visceral/subcutaneous ratio were significantly higher in the H-GI group compared to M/L-GI dietary group. Corroborating, previously it was showed that the expansion of visceral fat was an independent predictor of NAFLD in obese adolescents and it was associated with chronic diseases, such as diabetes, metabolic syndrome and atherosclerosis<sup>25,30,31</sup>. In the other long-term study (20 wk), authors investigated effects of high- vs low-GI diets on molecular markers of fat metabolism. The data support the hypothesis that the liver might be particularly prone to early metabolic changes on nutritional challenges of a high-GI diet. Apart from the long-term high-GI diet induced hyperinsulinemia, increased de novo lipogenesis in animals might be a contributing factor to accumulation of body and liver fat, given that metabolites such as malonyl-CoA are known to decrease mitochondrial fatty acid oxidation<sup>32</sup>.

In contrast, we found that the type of carbohydrate was not related to body weight, glucose and HOMA-IR. In the crossover study, 17 subjects with BMI >25 kg/m<sup>2</sup> consumed 2 daily low GI meals for 30 consecutive days led to a significant reduction in waist circumference and hip-waist relation, however, was not affected body weight<sup>33</sup>. Other studies demonstrated that the H-GI diet might influence weight control, metabolic and hormonal profile<sup>34,35</sup>.

Taking into account the main results after one year of interdisciplinary therapy, it was verified significant reductions in body weight, total body fat, visceral and subcutaneous fat; and HOMA-IR, as well as a significant increase of fat free mass. The magnitude of weight loss in long-term interdisciplinary treatments, showed improvements in insulin resistance, body composition, metabolic syndrome risks factors in obese adolescents<sup>19,30</sup>. Additionally to these findings, a previous study from our group demonstrated that long-term therapy was effective to promote weight loss and improve the food intake profile of obese adolescents by decreasing the energy intake, carbohydrate, lipids, and mainly saturated fatty acids<sup>25</sup>. On the other hand, another study suggested that only carbohydrate restriction of H-GI sources without reduced energy intake does not induce weight loss or reduce serum markers associated with obesity-related diseases<sup>36</sup>.

Interestingly, we did not observe an effect on  $\alpha$ -MSH levels after moderate weight loss (8 kg). In fact, previous study reported that only a significant increase of  $\alpha$ -MSH was observed after massive weight loss ( $\geq 14$  kg) in obese adolescents<sup>37</sup> and when they normalize the state of hyperleptinemia<sup>3</sup>. Important evidences reinforces the concept that states of hyperleptinemia in obesity, resulting in disruption between leptin and its main mediators NPY and  $\alpha$ -MSH, playing a pivotal role in energy balance. AGRP also plays a role in paracrine-signaling molecule that inhibits the effect of  $\alpha$ -MSH hormone, on MC-1 receptor<sup>23</sup>. Thus, this could modulate feeding behavior predispose individuals to weight regain<sup>3</sup>. This hypothesis needs to be confirmed in future clinical trials.

Nevertheless, some limitations of the study warrant discussion. Due to a reduced number of subjects that participated of this investigation and the improvement of dietary habits in relation to H-GI foods, it was not possible to identify the effects of different dietary patterns by food glycemic indexes on biochemical parameters studied before and after one year of interdisciplinary therapy. Therefore, further investigation should be performed with a large sample to examine others parameters of neuroendocrine regulation of energy balance, in order to obtain deepen understanding of how orexigenic and anorexigenic systems are regulated by consumption of different glycemic indexes.

Despite this, we were able to show that habitual H-GI diet could affect the secretion of AgRP, increasing the risk of metabolic diseases, such as obesity, mainly because it was associated to a metabolic response to sympathetic nervous system stimulation, which may up regulate food intake in the hypothalamus and reduce peripheral energy expenditure<sup>12</sup>.

It is apparent that more effort is required to completely elucidate and understand the exact mechanism evolved different glycemic index in the control of orexigenic factors and its consequences in the complex milieu of energy balance, aiming to be considered in nutritional clinical practices for obese individuals. Indeed, we showed that one year of interdisciplinary therapy promoted a significant improvement of metabolic profile in this analyzed population.

## Conclusions

In conclusion, our study revealed that food intake in long-term of higher glycemic index foods was an independent predictor of body weight and visceral fat to explain changes in AgRP concentrations in obese adolescents. Therefore, these results may suggest that habitual H-GI diet could upregulate orexigenic pathways, contributing to vicious cycle between undesirable diet, deregulates energy balance and promote obesity.

## Financial support

AFIP, Grant# 2011/50356-0, 2011/50414-0 and 2013/04136-4, São Paulo Research Foundation (FAPESP) (CEPID/Sleep #9814303-3 S.T), CNPq, CAPES 2566/2011, CENESP, FADA, and UNIFESP-EPM, supported the CEPE-GEO Interdisciplinary Obesity Intervention Program.

## Conflict of interest

There is no conflict interest.

## Authors contributions

Netto and Masquio had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: Netto, Masquio and Dâmaso. Acquisition of data: Campos, Sanches, Corgosinho, Tock, Oyama, Tufik and de Mello. Analysis and interpretation of data: Netto, Masquio, Dâmaso and Campos. Drafting of the manuscript: Netto, Dâmaso, and Masquio. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Dâmaso, Netto and Corgosinho. Statistical analysis: Netto, Masquio and Campos. Final approval of the version to be submitted: Netto and Dâmaso.

## References

1. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Part I., What has happened in terms of some of the unique elements of shift in diet, activity, obesity, and other measures of morbidity and mortality within different regions of the world? Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nut* 2002; 5: 105-12.
2. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737-48.
3. Dâmaso AR, Piano A, Sanches P et al. Hyperleptinemia in obese adolescents deregulates neuropeptides during weight loss. *Peptides* 2011; 32: 1384-91.
4. Brand-Miller JC, Foster-Powell K. Diets with a low glycemic index from theory to practice. *Nutr Today* 1999; 342: 64-72.
5. Warren JM, Henry CJ, Simonite V. Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics* 2003; e112: e414.
6. Pilichiewicz AN, Chaikomin R, Brennan IM et al. Load-dependent effects of duodenal glucose on glycemia, gastrointestinal hormones, antropyloroduodenal motility, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E743-E753.
7. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol* 2010; 2: 194-206.
8. Velloso LA. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 2: 165-76.
9. Food and Agriculture Organization. "Carbohydrates in Human Nutrition. Report of an FAO/WHO Expert Consultation and Carbohydrates", Rome, Italy: FAO, 1998.
10. Wang J, Dourmashkin JT, Yun R, Leibovitz S. Rapid changes in hypothalamic neuropeptide Y produced by carbohydrate-rich meals that enhance corticosterone and glucose. *Brain Res* 1999; 848: 124-36.
11. Kinzig KP, Hargrave SL, Hyun J, Moran TH. Energy balance and hypothalamic effects of a high-protein/low-carbohydrate diet. *Physiol Behav* 2007; 92: 454-60.
12. Wu H, Xia FZ, Xu H et al. Acute effects of different glycemic index diets on serum motilin, orexin and neuropeptide Y concentrations in healthy individuals. *Neuropeptides* 2012; 3: 113-8.
13. de Onis M, Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 9: 660-7.
14. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003; 12: 1488-94.
15. Slater B, Philippi ST, Fisberg RM, Latorre MRDO. Validation of a semi-quantitative adolescent food frequency questionnaire applied at a public school in São Paulo, Brazil. *Eur J Clin Nutr* 2003; 5: 629-35.
16. Foster-Powell K, Holt EHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
17. Institute of Medicine. DRIs - DRI - Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academy Press, 2005. p. 1331.
18. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 364-80.
19. de Mello MT, de Piano A, Carnier J et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the metabolic syndrome and adiponectinemia in obese adolescents. *J Clin Hypertens* 2011; 5: 343-50.
20. Rossi M, Kim MS, Morgan DG et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998; 139: 4428-31.
21. Gropp E, Shanabrough M, Borok E et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1289-91.
22. Carnier J, de Piano A, de Lima Sanches P et al. The role of orexigenic and anorexigenic factors in an interdisciplinary weight loss therapy for obese adolescents with symptoms of eating disorders. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 784-90.
23. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity - A review. *Neuropeptides* 2006; 40: 375-401.
24. Kopp, W. Chronically increased activity of the sympathetic nervous system: our diet-related evolutionary inheritance. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 27-9.
25. De Piano A, Tock L, Carnier J et al. The role of nutritional profile in the orexigenic neuropeptide secretion in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 5: 557-63.
26. Barson JR, Karatayev O, Gaysinskaya V, Chang GQ, Leibowitz SF. Effect of dietary fatty acid composition on food intake, triglycerides, and hypothalamic peptides. *Regul Pept* 2012; 173: 13-20.
27. Cintra D, Ropelle ER, Moraes JC et al. Unsaturated Fatty Acids Revert Diet-Induced Hypothalamic Inflammation in Obesity. *Plos One* 2012; 1: e30571-e30586.
28. Levitan EV, Cook NR, Stampfer MJ et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 2008; 57: 437-43.
29. Buyken AE, Flood V, Empson M et al. Carbohydrate nutrition and inflammatory disease mortality in older adults. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 634-43.
30. Dâmaso, AR, do Prado, WL, de Piano, A et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 132-9.
31. Stefan N, Schick F, Häring HU. Measures of adiposity and fat distribution and risk of diabetes. *JAMA* 2013; 309: 339-40.



32. Isken F, Klaus S Petzke, Loddenkemper C, Pfeiffer AFH, Weickert MO. Impairment of fat oxidation under high- vs low-glycemic index diet occurs before the development of an obese phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E287-E295.
33. De Assis Costa J, Alfenas, CG. The consumption of low glycemic meals reduces abdominal obesity in subjects with excess body weight. *Nutr Hosp* 2012; 274: 1178-83.
34. Parillo M, Licenziati MR, Vacca M, De Marco D, Iannuzzi A. Metabolic changes after a hypocaloric, low-glycemic-index diet in obese children. *J Endocrinol Invest* 2012; 7: 629-33.
35. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285-300.
36. Willians EA, Perkins SN, Smith NC, Hursting SD, Lane MA. Carbohydrate versus energy restriction: effects on weight loss, body composition and metabolism. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 232-43.
37. Oyama LM, Nascimento CMO, Carnier J et al. The role of anorexigenic and orexigenic neuropeptides and peripheral signals on quartiles of weight loss in obese adolescents. *Neuropeptides* 2010; 44: 467-74.



Original / *Obesidad*

## Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios

Claudia Elena González Sandoval<sup>1</sup>, Yolanda Díaz Burke<sup>1</sup>, Adriana Patricia Mendizabal-Ruiz<sup>1</sup>, Eunice Medina Díaz<sup>1</sup> and José Alejandro Morales<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacobiología. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Computacionales. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara. México.

### Resumen

**Introducción:** La obesidad constituye un grave problema de salud pública por su asociación con los riesgos a desarrollar enfermedades crónicas. La dislipidemia aterogénica que acompaña con frecuencia a la obesidad también está asociada al síndrome metabólico y a las enfermedades cardiovasculares. La transición entre la adolescencia y el adulto es un periodo con modificaciones importantes en el estilo de vida que contribuyen al desarrollo de la obesidad, sin embargo es poca la atención brindada a esta etapa. La tendencia a adoptar comportamientos poco saludables durante esta transición puede incrementarse en los universitarios que llevan un estilo de vida caracterizado por la falta de tiempo para llevar una dieta saludable, haciéndolos susceptibles a desarrollar obesidad.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de la obesidad y de las anomalías en los niveles de lípidos y su relación en un grupo de universitarios.

**Métodos:** Estudio transversal que evalúa Índice de Masa Corporal, diámetro de cintura y perfil de lípidos en universitarios con un rango de edad de 18 a 24 años.

**Resultados:** De los 620 jóvenes estudiados, aproximadamente un tercio tienen sobrepeso u obesidad. El 86% presentó al menos una alteración en los parámetros evaluados. Los resultados del perfil lipídico muestran alta prevalencia de alteraciones leves, particularmente en los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

**Conclusiones:** Los jóvenes Universitarios presentan alta prevalencia de lípidos plasmáticos por encima de la norma y exceso de peso. Es necesario establecer medidas preventivas dirigidas a promover en los universitarios buenos hábitos alimenticios y mayor actividad física.

(Nutr Hosp. 2014;29:315-321)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7054

Palabras clave: *Obesidad. Dislipidemia aterogénica. Adultos jóvenes. Universitarios. Inicio de la adultez.*

**Correspondencia:** Yolanda Díaz Burke.  
Laboratorio de Bioquímica. CUCEI. UdeG.  
Blvd. Marcelino García Barragán, 1421. Módulo H.  
44430 Guadalajara. Jalisco. México.  
E-mail: ydiazb@prodigy.net.mx

Recibido: 23-IX-2013.  
1.ª Revisión: 21-X-2013.  
Aceptado: 22-X-2013.

### PREVALENCE OF OBESITY AND ALTERED LIPID PROFILE IN UNIVERSITY STUDENTS

#### Abstract

**Introduction:** Obesity is a serious public health problem because its association with the risk to develop various chronic diseases. Atherogenic dyslipidemia that often accompany obesity is also associated to the metabolic syndrome and to cardiovascular diseases. The transition from adolescence to young adulthood appears to be a period where major changes occur in the lifestyle which contributes to the development of obesity, however, little attention has been given to this transition stage.

The inclination to adopt unhealthy behaviors which occurs during early adulthood may be increased on university students because their lifestyle, which is characterized by lack of time to eat a healthy diet, which can make them susceptible to obesity.

**Objective:** To determine the prevalence of obesity and lipid levels abnormalities and their relationship in a group of university students.

**Methods:** Transversal study of university students aged between 18 and 24 years. Body mass index, waist circumference and blood lipid profile were evaluated.

**Results:** Of the 620 students surveyed about one-third have either overweight or obesity. 86% of students had at least one alteration in the evaluated parameters. Lipid profile results show a high prevalence of minor alterations in levels, particularly in cholesterol linked to low density lipoproteins levels.

**Conclusions:** University young students have a high prevalence of overweight and plasma lipid levels above the norm, but most are in the low-risk categories. It is necessary to establish early preventive measures aimed at promoting in the university student good eating habits and increased physical activity.

(Nutr Hosp. 2014;29:315-321)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7054

Key words: *Obesity. Atherogenic dyslipidemia. Young adults. University students. Emerging adulthood.*

## Abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.

DC: Diámetro de cintura.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

c-LDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

c-HDL: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

CT: Colesterol total.

ATP III: Del Inglés *Adult Treatment Panel III*.

ENSAUT 2012: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.

NHANES: Del Inglés *National Health and Nutrition Examination Survey*.

PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica.

## Introducción

Los problemas del sobrepeso y de la obesidad se presentan desde edades tempranas y tienen una alta prevalencia en los adultos. Ambos constituyen un grave problema de salud pública sobre todo por su asociación con los riesgos a desarrollar diversas enfermedades crónicas, algunas de las cuales se encuentran dentro de las primeras causas de muerte en países industrializados<sup>1-3</sup>. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad son condiciones en las que se presenta acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud<sup>1</sup>. La obesidad se considera un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular y está asociada con el desarrollo de hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y síndrome metabólico<sup>4-7</sup>.

En términos clínicos el sobrepeso y la obesidad están definidos por una serie de índices, de los cuales los más comunes son: el índice de masa corporal (IMC) que en general es correspondiente al porcentaje de grasa corporal y el diámetro de cintura (DC), que representa la obesidad abdominal.

Los individuos con obesidad (particularmente obesidad abdominal) exhiben comúnmente un perfil de lípidos conocido como dislipidemia aterogénica, que se caracteriza por el incremento en triglicéridos, niveles elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y disminución en los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)<sup>8,9</sup>. La dislipidemia aterogénica es un marcador asociado al síndrome metabólico, a la diabetes tipo 2 y a las enfermedades cardiovasculares<sup>10</sup>.

Debido a la asociación de obesidad y dislipidemia aterogénica con el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares existen diversos estudios epidemiológicos en el adulto sobre todos estos factores<sup>11</sup>. Existen además aunque en menor medida estos mismos estudios

en población infantil y en el adolescente<sup>12-14</sup>, pero muy pocos analizan de forma específica a los jóvenes que se encuentran en el inicio de la adultez (18-25 años)<sup>15-20</sup>.

El inicio de la edad adulta está marcado por una serie de cambios que pueden incidir sobre los hábitos de vida (especialmente los higiénico-dietéticos y la actividad física) previamente adquiridos en la niñez<sup>21</sup>. Algunos datos recopilados en Estados Unidos muestran que en este rango de edad se incrementan los riesgos de adquirir dietas poco saludables, de disminuir la actividad física y desarrollar obesidad<sup>21-23</sup>.

La tendencia a adoptar malos hábitos alimenticios y sedentarismo en esta etapa puede verse agravada en los estudiantes universitarios que llevan un estilo de vida caracterizado muchas veces por el estrés y cargas de horario que conducen al consumo de comidas rápidas poco nutritivas, a la irregularidad en los horarios de alimentación y a la falta de tiempo para realizar ejercicio físico, todo esto los hace susceptibles a desarrollar obesidad<sup>21,24,25</sup>.

En el presente estudio se investiga la prevalencia de la obesidad, anomalías lipídicas y otros factores de riesgo asociados con las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico (Hipertensión, Glucemia alterada, Diabetes mellitus, Tabaquismo y Sedentarismo) en un grupo de jóvenes universitarios. Adicionalmente se analizó la relación entre algunos de estos factores con la obesidad.

## Material y métodos

Para la realización de este estudio se invitó a participar a todos los alumnos del programa educativo de Farmacobiología del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI) de la Universidad de Guadalajara, México. La muestra quedó conformada por 620 estudiantes asintomáticos que corresponde al 55% de la población total del programa con un rango de edad de 18 a 24 años. Los estudios se realizaron en el Laboratorio de Fisiología del CUCEI. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes quienes además contestaron una encuesta para recopilar la información relacionada con los antecedentes familiares, patológicos, de consumo de tabaco y alcohol así como la actividad física que realizan.

Se determinó el índice de masa corporal utilizando una balanza electrónica clínica (Tanita® TBF-300A). Los estudiantes fueron pesados con ropas ligeras y sin zapatos. La talla se estableció con el estadímetro de una balanza clínica (Nuevo León®). La circunferencia abdominal se midió utilizando una cinta métrica, según recomendaciones de la OMS. La presión arterial se midió utilizando un esfigmomanómetro de mercurio siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana, haciendo por lo menos tres mediciones en intervalos de dos a cinco minutos, el valor registrado corresponde al promedio de las medidas obtenidas.

Para el análisis bioquímico, los estudiantes fueron citados en la mañana con ayuno de 12 horas, se les extrajo una muestra de sangre venosa de la que se separó el plasma. El mismo día de la toma de muestra se realizó la determinación del colesterol total (CT), el colesterol de alta densidad (c-HDL), el colesterol de baja densidad (c-LDL), los triglicéridos y la glucosa utilizando el autoanalizador de química seca Vitros DT60 II (Johnson-Johnson Company).

Se tomaron como puntos de corte para cada variable evaluada los establecidos por la OMS y los criterios del panel de tratamiento para adultos (ATP III).

Se consideraron como fumadores aquellos individuos que consumen cualquier cantidad de tabaco o que hayan dejado de fumar por lo menos seis meses atrás y como sedentarios a los estudiantes que no realizan actividad física.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa *Statgraphics centurión* versión XV. Inicialmente se realizó el análisis descriptivo de las variables mediante proporciones, promedios y desviaciones estándar. Para la comparación entre grupos se utilizó la estadística de  $\chi^2$  o el test de Fisher para la diferencia entre proporciones. La diferencia entre variables continuas entre varios grupos se evaluó con la prueba de T de Student. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para evaluar el nivel de asociación estadística entre las variables cuantitativas.

## Resultados

Se estudiaron un total de 620 estudiantes universitarios en un rango de edad de 18 a 24 años, con un promedio de edad de 21 años, de los cuales el 34.7% corresponde a hombres y 65.3% a mujeres. En tabla I se presenta la estadística descriptiva de los parámetros bioquímicos y antropométricos de la población estudiada. En la comparación entre géneros, los hombres presentan mayor IMC, mayor presión arterial y, niveles plasmáticos de triglicéridos más elevados (Tabla I).

En la tabla II se presentan las prevalencias de las alteraciones en los valores de los parámetros evaluados. Destacan la elevada proporción de estudiantes cuyos niveles de c-LDL se encuentran por encima del óptimo, la prevalencia del c-HDL bajo y la prevalencia combinada de sobrepeso/obesidad. El diámetro de cintura aumentado y los niveles superiores al óptimo de colesterol total tienen prevalencia significativamente mayor en las mujeres mientras que la pre-hipertensión arterial es más prevalente en los hombres. Esta misma tabla muestra que los triglicéridos se encuentran elevados sólo en el 10% de la población mientras que el 0.4% presentó glucemia alterada. También muestra que el tabaquismo es más frecuente en hombres que en mujeres y que el 37% de los estudiantes son sedentarios.

Utilizando el diámetro de cintura se establecieron dos grupos (con y sin diámetro de cintura aumentado) y

**Tabla I**  
*Promedio de las variables antropométricas y bioquímicas según género*

| Variable                 | Hombres  | Mujeres  | Total     |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| IMC**                    | 25 ± 5   | 23 ± 4   | 24 ± 5    |
| Diámetro cintura (cm)    | 89 ± 13  | 81 ± 12  | 83,9 ± 13 |
| PAS (mmHg)*              | 116 ± 10 | 108 ± 11 | 111 ± 11  |
| PAD (mmHg)**             | 77 ± 9   | 72 ± 10  | 74 ± 10   |
| Colesterol Total (mg/dL) | 174 ± 31 | 178 ± 33 | 177 ± 33  |
| c-HDL (mg/dL)            | 45 ± 12  | 52 ± 13  | 50 ± 13   |
| c-LDL (mg/dL)            | 108 ± 30 | 108 ± 28 | 108 ± 29  |
| Triglicéridos (mg/dL)**  | 108 ± 49 | 84 ± 42  | 94 ± 45   |
| Glucemia (mg/dL)         | 79 ± 7   | 76 ± 10  | 77 ± 9    |

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

utilizando el peso también se establecieron dos grupos (presencia o ausencia de exceso de peso) (Tabla III). Se determinó el porcentaje de individuos que presentan alteraciones en el perfil de lípidos para cada uno de los grupos (Tabla III). En las comparaciones entre los grupos se encontró que el grupo con exceso de peso, así como el de diámetro de cintura aumentado tienen con mayor frecuencia niveles por encima de lo deseable para triglicéridos y colesterol total así como niveles bajos de c-HDL. Más de la mitad de los estudiantes en todas las categorías presentan niveles de c-LDL por encima del óptimo. La proporción de estudiantes que no presenta alteraciones en los parámetros evaluados es del 14,6% mientras que el 33% tiene al menos tres parámetros alterados.

En la tabla IV se observa que el IMC y el DC mostraron fuerte correlación positiva entre sí. Cuando se analizó la correlación del IMC y el DC con los demás parámetros se encontró una correlación moderada con la presión arterial sistólica (PAS) así como una correlación débil con el colesterol total, el c-LDL, los triglicéridos, la presión arterial diastólica (PAD) y la glucemia. El c-HDL presentó una correlación negativa débil con el IMC y el DC.

## Discusión

Aunque la mayoría de las enfermedades crónicas (como las enfermedades cardiovasculares) se presentan típicamente en la edad adulta, algunos factores de riesgo están determinados en gran medida por los comportamientos aprendidos en la niñez<sup>26</sup>. Sin embargo, es posible que en la etapa de transición del adolescente al adulto joven sea cuando dichas conductas se modifican o ratifican como consecuencia de adquirir mayor independencia en la toma de decisiones<sup>21</sup>.

Algunos estilos de vida como el de los jóvenes universitarios favorecen comportamientos poco saludables como los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo, ambos factores considerados como de riesgo

**Tabla II**  
*Prevalencia de los factores de riesgo evaluados de acuerdo a la clasificación de -ATP III y OMS*

|                                                                        | % Hombres<br>(n = 215) | % Mujeres<br>(n = 405) | Total |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Sobrepeso/Obesidad                                                     | 39,5                   | 29,6                   | 32,7  |
| Sobrepeso (25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )                                 | 28,4                   | 19,0                   | 22,2  |
| Obesidad (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )                                     | 11,1                   | 10,6                   | 10,5  |
| Diámetro de cintura aumentado<br>(Hombres > 102 cm/Mujeres > 88 cm)*** | 13,9                   | 23,2                   | 20    |
| Colesterol Total (≥ 200 mg/dL)*                                        | 20,5                   | 24,4                   | 22,6  |
| Límite alto (200-239 mg/dL)                                            | 16,7                   | 20,0                   | 18,5  |
| Elevado (≥ 240 mg/dL)                                                  | 3,7                    | 4,4                    | 4,2   |
| c-HDL ≤ 40 mg/dL en Hombres, ≤ 50 mg/dL en mujeres                     | 39,5                   | 49,6                   | 46    |
| c-LDL ≥ 100 mg/dL                                                      | 63,2                   | 60,5                   | 61,3  |
| Superior al óptimo (100-129 mg/dL)                                     | 41,9                   | 38,5                   | 39,5  |
| Límite alto (130-159 mg/dL)                                            | 14,4                   | 17,3                   | 16,3  |
| Alto (≥ 160 mg/dL)                                                     | 6,9                    | 4,7                    | 5,5   |
| Triglicéridos ≥ 150 mg/dL                                              | 18,6                   | 5,4                    | 9,8   |
| Límite alto (150-199 mg/dL)                                            | 10,2                   | 3,7                    | 6,4   |
| Alto (200-499 mg/dL)                                                   | 7,0                    | 1,7                    | 3,4   |
| Muy alto (≥ 500 mg/dL)                                                 | 0                      | 0                      | 0     |
| Hipertensión                                                           | 11,6                   | 4,9                    | 6,5   |
| Pre-hipertensión (130-139/85-89 mmHg)**                                | 6,5                    | 3,2                    | 4     |
| Hipertensión grado 1 (140-159/90-99 mmHg)                              | 4,6                    | 1,5                    | 2,2   |
| Hipertensión grado 2 (160-179/100-109 mmHg)                            | 0,5                    | 0,25                   | 0,3   |
| Glucemia alterada (≥ 110 mg/dL)                                        | 0                      | 0,7                    | 0,4   |
| Diabetes mellitus                                                      | 0                      | 0                      | 0     |
| Tabaquismo***                                                          | 14,4                   | 10,6                   | 11,9  |
| Sedentarismo                                                           | 35,8                   | 38,2                   | 37,2  |

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001.

para el desarrollo de sobrepeso y obesidad<sup>21,24,25,27,28</sup>. Igualmente el incremento en el consumo de productos con alto contenido en carbohidratos es una práctica común en el joven universitario que puede repercutir en los niveles de lípidos plasmáticos.

En el presente estudio se determinó la prevalencia de algunos de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico utilizando los criterios de la ATP III para el perfil de lípidos y aquellos de la OMS para definir la obesidad y el sobrepeso en una población de jóvenes universitarios.

Nuestros resultados muestran que aproximadamente un tercio de los universitarios estudiados tienen sobrepeso u obesidad independientemente del género. Al comparar estas frecuencias con los resultados publicados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSAUT 2012) en México<sup>29</sup>, encontramos que la frecuencia de sobrepeso y obesidad observada es inferior a

la reportada por dicha encuesta para los adultos jóvenes de 20-30 años (54%) y es similar a la de los adolescentes entre 18-19 años de edad (18 años: 33,66%; 19 años 34,91%). Las discrepancias con respecto a los adultos jóvenes (ENSAUT 2012) podrían atribuirse a las diferencias entre los grupos de edad elegidos y puede ser el reflejo de la relación que existe entre el incremento de la obesidad con el avance de la edad<sup>30</sup>. Nuestros datos son muy semejantes a estudios de universitarios de otros países<sup>16,17,19,31</sup> lo que parece indicar que la tendencia al sobrepeso y la obesidad muestra tendencias semejantes en los universitarios de esos países.

Considerando que la prevalencia combinada sobrepeso/obesidad en nuestro grupo de estudio es muy parecida a la de la segunda década pero mucho menor que la de la tercera década de la vida (según los datos de ENSAUT 2012) concluimos que durante la etapa de transición que vive el joven universitario ocurren even-



**Tabla III**  
Alteraciones en el perfil de lípidos en individuos categorizados de acuerdo al IMC y al diámetro de cintura

|                                               | Sin exceso de peso | Con exceso de peso | Cintura normal | Cintura aumentada |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| <b>Hombres</b>                                | n = 131            | n = 84             | n = 185        | n = 30            |
| Colesterol Total $\geq 200$                   | 15,3%              | 28,6%*             | 18,9%          | 30%               |
| c-HDL $\leq 40$                               | 34,4%              | 46,4%**            | 36,7%          | 53,3%             |
| c-LDL $\geq 100$                              | 56,5%              | 72,7%              | 59,4%          | 83,3%             |
| 100-129                                       | 40,5%              | 42,9%              | 38,4%          | 60%               |
| 130-159                                       | 13,0%              | 16,7%              | 15,7%          | 6,7%              |
| 160-200                                       | 3,0%               | 13,1%              | 5,4%           | 16,7%             |
| <b>Triglicéridos <math>\geq 150</math></b>    | 13,7%              | 25,0%*             | 15,7%          | 33,3%             |
| <b>Mujeres</b>                                | n = 286            | n = 119            | n = 311        | n = 94            |
| Colesterol Total $\geq 200$                   | 20,3%              | 33,6%              | 19,9%          | 38,3%*            |
| c-HDL $\leq 50$                               | 40,9%              | 68,9%**            | 14,1%          | 23,4%             |
| c-LDL $\geq 100$                              | 48,9%              | 64,6%              | 56,9%          | 68,1%**           |
| 100-129                                       | 39,2%              | 36,1%              | 37,9%          | 37,2%             |
| 130-159                                       | 7,3%               | 19,3%*             | 17,0%          | 18,1%**           |
| 160-200                                       | 2,4%               | 9,24%              | 1,9%           | 12,8%             |
| <b>Triglicéridos <math>\geq 150</math></b>    | 3,14%              | 10,9%*             | 3,2%           | 11,7%*            |
| <b>Total</b>                                  | n = 417            | n = 203            | n = 496        | n = 124           |
| Colesterol Total $\geq 200$                   | 18,7%              | 31,5%              | 19,5%          | 36,3%             |
| c-HDL (Mujeres $\leq 50$ /hombres $\leq 40$ ) | 38,8%              | 59,6%              | 22,6%          | 30,6%             |
| c-LDL $\geq 100$                              | 50,6%              | 67,9%              | 57,9%          | 71,8%             |
| 100-129                                       | 39,6%              | 38,9%              | 38,1%          | 42,7%             |
| 130-159                                       | 8,4%               | 18,2%              | 16,5%          | 15,3%             |
| 160-200                                       | 2,6%               | 10,8%              | 3,2%           | 13,7%             |
| <b>Triglicéridos <math>\geq 150</math></b>    | 6,5%               | 16,7%              | 8,3%           | 16,9%             |

\*p < 0,05. \*\*p > 0,01.

**Tabla IV**  
Coeficientes de correlación lineal de Pearson entre los parámetros evaluados

|                          | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | DC (cm)  |
|--------------------------|--------------------------|----------|
| DC (cm)                  | 0,8592*                  |          |
| Colesterol Total (mg/dL) | 0,1965*                  | 0,1684*  |
| HDL (mg/dL)              | -0,228*                  | -0,2288* |
| LDL (mg/dL)              | 0,2314*                  | 0,1972*  |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 0,3481*                  | 0,3323*  |
| PAS (mmHg)               | 0,4304*                  | 0,4581*  |
| PAD (mmHg)               | 0,3477*                  | 0,3623*  |
| Glucemia (mg/dL)         | 0,226*                   | 0,2021*  |

DC: Diámetro de cintura. \*p < 0,001.

tos importantes en los hábitos de vida del individuo cuya repercusión se manifiesta después de los 24-25 años con el incremento del sobrepeso y la obesidad. Algunos datos que concuerdan con esta afirmación son los del estudio longitudinal de Gordon-Larsen y cols.<sup>32</sup> donde se observa que la prevalencia de la obesidad se duplica en el lapso de edad de los 20 a los 30 años. También el estudio longitudinal de CARDIA<sup>33</sup> reporta que los adultos con edades entre 18 y 30 años aumentan en promedio 1 kg por año y que dicha ganancia de peso se relaciona con la progresión de los factores de riesgo asociados con enfermedades cardiovasculares que ocu-

rrer más adelante en la vida<sup>34</sup>. Todos estos datos permiten concluir que durante el inicio de la etapa adulta del universitario es importante tomar medidas para prevenir o revertir la tendencia a la obesidad y sobrepeso que se presenta más adelante en el adulto.

Con respecto al perfil de lípidos, los resultados del presente estudio muestran que hay muchos estudiantes que presentan alteraciones en los lípidos. Destacan la disminución en el c-HDL y el aumento de colesterol total, ambos más prevalentes en los estudiantes con exceso de peso. En cuanto a las alteraciones en c-LDL, solamente un cuarto de la población evaluada presentó niveles superiores a los 130 mg/dL, sin embargo más de la mitad de la población presenta niveles por encima del óptimo. Observamos que esta alta prevalencia se presenta en todos los estudiantes independientemente del IMC o del diámetro de cintura. Uno de cada 10 estudiantes presentó niveles de triglicéridos por encima de lo normal, esta alteración es más frecuente en los individuos con exceso de peso y se relaciona positiva, aunque débilmente con el IMC. En los datos obtenidos en estudios clínicos y epidemiológicos realizados en Estados Unidos, se ha reportado que el peso corporal y la distribución de la grasa corporal influyen en los niveles de triglicéridos. En el estudio NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) realizado entre 1999-2004 se reportó una relación entre el IMC y la concentra-

ción de triglicéridos. Aproximadamente el 80% de los participantes clasificados con sobrepeso/obesidad tuvieron niveles alterados de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dL) mientras que sólo el 20.1% de los individuos con peso normal presentaron esta misma alteración. Cuando se analizaron los años 1999-2006 se encontró una tendencia semejante aunque con frecuencias menores (5,9% con peso normal, 37,8% sobrepeso/obesidad)<sup>35</sup>

En general, los resultados del presente estudio indican que los jóvenes universitarios tienen problemas de exceso de peso y alteraciones en el perfil de lípidos, además un tercio de los estudiantes presenta al menos tres alteraciones en los parámetros evaluados. Si bien, la mayoría de las prevalencias se encuentra en niveles de bajo riesgo estas no deben considerarse como irrelevantes. Recientemente Pletcher y cols. encontró que los niveles de c-LDL ligeramente elevados en los adultos jóvenes (entre 20-30 años) se asocian con el daño a las arterias coronarias, este daño persiste y se va acumulando durante el transcurso de la vida del individuo afectado<sup>36</sup>.

Tomando en consideración que los niveles de riesgo en los que se encuentran los estudiantes universitarios no ameritan la intervención farmacológica sino estrategias enfocadas en la dieta y la actividad física, consideramos que la etapa del inicio de la adultez en el universitario es un momento oportuno para prevenir los problemas relacionados con la dislipidemia aterogénica y la obesidad que se presentan más adelante en el adulto. Sin embargo, aunque se ha incrementado la atención en la prevención del problema de obesidad en la infancia y la adolescencia, hay poca atención en la prevención del aumento de peso después de que los individuos transitan de la adolescencia hacia la adultez. Prácticamente no existen directrices o programas de promoción de la salud establecidos de forma específica para este grupo de edad<sup>37</sup>. Nuestros resultados apoyan la necesidad de promover la formación de patrones saludables de comportamiento en los jóvenes universitarios.

## Conclusión

Los resultados de este estudio muestran que muchos universitarios en el rango de edad de 18 a 24 años presentan exceso de peso y alteraciones en los niveles de lípidos plasmáticos. Aunque la mayoría de ellos se encuentran aún en las categorías de bajo riesgo la etapa de la vida universitaria es un momento oportuno para intervenir y revertir la tendencia al exceso de peso.

Es importante establecer medidas preventivas tempranas dirigidas a promover en el universitario buenos hábitos alimenticios y mayor actividad física.

## Agradecimientos

Se agradece al Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP) y al fondo COECYTJAL-UdG por el apoyo financiero otorgado.

## Referencias

1. WHO. Obesity and overweight. (2013). at <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>
2. Nejat EJ, Polotsky AJ, Pal L. Predictors of chronic disease at midlife and beyond—the health risks of obesity. *Maturitas* 2010; 65: 106-11.
3. Deaton C y cols. The global burden of cardiovascular disease. *European journal of cardiovascular nursing: journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2011; 10 (Suppl. 2): S5-13.
4. Chrostowska M, Szyndler A, Hoffmann M, Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2013; 27: 147-56.
5. Nguyen T, Lau DCW. The obesity epidemic and its impact on hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2012; 28: 326-33.
6. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and cellular endocrinology* 2010; 316: 04-8.
7. Pedersen S.D. Metabolic complications of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27: 179-93.
8. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010; 45: 907-14.
9. Mittendorfer B, Peterson LR. Cardiovascular Consequences of Obesity and Targets for Treatment. *Drug discovery today. Therapeutic strategies* 2008; 5: 53-61.
10. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochimica et biophysica acta* 2012; 1821: 819-25.
11. Mottillo S y cols. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 1113-32.
12. Nadeau KJ, Maahs DM, Daniels SR, Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nature reviews. Cardiology* 2011; 8: 513-25.
13. l'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes* 2010; 34: S32-S36.
14. McNeal C, Wilson DP. Metabolic syndrome and dyslipidemia in youth. *Journal of clinical lipidology* 2008; 2: 147-55.
15. Zemdegs JCS y cols. Lipid profile and cardiovascular risk factors among first-year Brazilian university students in São Paulo. 2011; 26: 553-9.
16. Palomo IF y cols. Alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población de estudiantes universitarios de la región centro-sur de Chile. *Revista Española de Cardiología* 2006; 59: 1099-105.
17. Martínez SMA y cols. Factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad Austral de Chile. *Revista Médica de Chile* 2012; 140: 426-35.
18. Brandao M, Pimentel F, Silva C, Cardoso M. Risk factors for cardiovascular disease in a Portuguese university population. *Revista portuguesa de cardiologia* 2008; 27: 7-25.
19. Hernández-Escobar J, Herazo-Beltrán Y, Valero M. The frequency of cardiovascular disease-associated risk factors in a university student population. *Revista de Salud Pública (Bogotá)* 2010; 12: 852-64.
20. Gupta R y cols. Younger age of escalation of cardiovascular risk factors in Asian Indian subjects. *BMC cardiovascular disorders* 2009; 9: 28.
21. Nelson MC, Story M, Larson NI, Neumark-Sztainer D, Lytle La. Emerging adulthood and college-aged youth: an overlooked age for weight-related behavior change. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2008; 16: 2205-11.
22. Mokdad AH y cols. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama The Journal Of The American Medical Association* 1999; 282: 1519-22.
23. Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM. Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 80: 569-75.

24. Montero Bravo A, Martín Ubeda N, García González A. Evaluación de los hábitos alimentarios de una población de estudiantes universitarios en relación con sus conocimientos nutricionales. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21: 466-73.
25. Oliveras López MJ y cols. Evaluación nutricional de una población universitaria. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21: 179-83.
26. Sáez Y, Bernui I. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en adolescentes de instituciones educativas. *An Fac Med* 2009; 70: 259-65.
27. Ledo-Varela M y cols. Características nutricionales y estilo de vida en universitarios. *Nutrición Hospitalaria* 2011; 26: 814-8.
28. Belén Cutillas A, Herrero E, de San Eustaquio A, Zamora S, Pérez-Llamas F. Prevalencia de peso insuficiente, sobrepeso y obesidad, ingesta de energía y perfil calórico de la dieta de estudiantes universitarios de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (España). *Nutrición Hospitalaria* 2013; 28: 683-9.
29. Secretaría de Salud de México. Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSAUT 2012)*. (2012). at <<http://ensanut.insp.mx/>>
30. Mizuno T, Shu I-W, Makimura H, Mobbs C. Obesity over the life course. *Science of aging knowledge environment: SAGE KE* 2004, re4 (2004).
31. Yahia N, Achkar A, Abdallah A, Rizk S. Eating habits and obesity among Lebanese university students. *Nutrition journal* 2008; 7.
32. Gordon-Larsen P. Longitudinal trends in obesity in the United States from adolescence to the third decade of life. *Obesity* 2010; 18: 1801-4.
33. Truesdale KP y cols. Changes in risk factors for cardiovascular disease by baseline weight status in young adults who maintain or gain weight over 15 years: the CARDIA study. *Int J Obes* 2006; 30: 1397-407.
34. Lloyd-Jones DM y cols. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation* 2007; 115: 1004-11.
35. Miller M y cols. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292-333.
36. Pletcher MJ y cols. Nonoptimal Lipids Commonly Present in Young Adults and Coronary Calcium Later in Life: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Annals of Internal Medicine* 2010; 153: 137-46.
37. Laska MN, Pelletier JE, Larson NI, Story M. Interventions for weight gain prevention during the transition to young adulthood: a review of the literature. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2012; 50: 324-33.



Original / *Pediatría*

## Prevalence and determinants of the dual burden of malnutrition at the household level in Puna and Quebrada of Humahuaca, Jujuy, Argentina

M. N. Bassett<sup>1</sup>, D. Romaguera<sup>2,3</sup>, M. A. Giménez<sup>4</sup>, M. O. Lobo<sup>4</sup> and N. C. Samman<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Superior de Investigaciones Biológicas INSIBIO. Departamento Bioquímica de la Nutrición. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán-CONICET. Tucumán. Argentina. <sup>2</sup>Unidad de Investigación del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. España. <sup>3</sup>Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela de Salud Pública del Imperial College London de Londres. Reino Unido. <sup>4</sup>Centro de Investigación de Tecnología de Alimentos de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Jujuy. San Salvador de Jujuy. Argentina.

### Abstract

**Objective:** The objective of the present study was to identify households in which overweight and underweight coexisted (dual burden of malnutrition) and explore the factors that could be contributing to the dual burden of malnutrition at the household level in this population.

**Study design:** Cross-sectional nutritional survey.

**Methods:** After applying the exclusion criteria, 136 households were included. Mothers were classified as normal weight or overweight/obese based on body mass index (BMI) cut-off points and children and adolescents were classified as stunted or not based on height-for-age z-score. Households with an obese mother and a stunted children or adolescent were categorized as dual burden households.

**Results:** The prevalence of dual burden household was 12%. Compared with other households, dual burden households tended to have more people living in the house, and the educational level of the head of household was lower. Individuals living in dual burden households showed overall lower energy intakes and were more likely to have inadequate intakes of calcium and iron.

**Conclusions:** The nutrition transition in this community might be one of the leading causes of the observed dual burden of malnutrition. The results presented here indicate the need to consider whether programs that focus on only one type of nutritional problem come might actually exacerbate the other.

(Nutr Hosp. 2014;29:322-330)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7075

Key words: Dual burden of malnutrition. Household. Stunted. Overweight. Argentina.

### PREVALENCIA Y DETERMINANTES DE LA DOBLE CARGA DE MALNUTRICIÓN EN HOGARES EN LA PUNA Y QUEBRADA DE HUMAHUACA, JUJUY, ARGENTINA

### Resumen

El objetivo del presente estudio fue identificar los hogares en los que coexisten el sobrepeso y bajo peso (doble carga de malnutrición) y explorar los factores que podrían contribuir a la doble carga de malnutrición en los hogares de esta población. Después de aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron 136 hogares. Las madres fueron clasificadas como de peso normal o con sobrepeso/obesidad basado en puntos de corte del índice de masa corporal (IMC), los niños y adolescentes fueron clasificados según z-score de la talla para la edad, si tenían o no retraso en el crecimiento (Stunted). Los hogares con una madre obesa y niños o adolescentes con retraso en el crecimiento fueron clasificados como hogares de doble carga. La prevalencia de hogares con doble carga fue del 12 %. En comparación con los otros hogares, en los hogares con doble carga de malnutrición habitan un mayor número de personas en la casa, y el nivel de educación del jefe de familia fue menor. Las personas que viven en hogares de doble carga mostraron ingestas de energía global más bajas y eran más propensos a tener una ingesta insuficiente de calcio y hierro.

Una de las principales causas de la doble carga de malnutrición observada en esta comunidad podría ser la transición nutricional. Los resultados presentados aquí indican la necesidad de considerar a los programas que se centran en un solo tipo de problema nutricional y que en realidad podrían exacerbar el otro.

(Nutr Hosp. 2014;29:322-330)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7075

Palabras clave: Doble carga de malnutrición. Hogar. Retraso en el crecimiento. Sobrepeso. Argentina.

**Correspondence:** Norma Samman.  
Departamento Bioquímica de la Nutrición.  
Instituto Superior de Investigaciones Biológicas  
(INSIBIO)-CONICET-UNT.  
Chacabuco, 461 - San Miguel de Tucumán.  
CP 4000 Tucumán, Argentina.  
E-mail: nsamman@fbqf.unt.edu.ar

Recibido: 10-X-2013.  
1.ª Revisión: 24-X-2013.  
Aceptado: 1-XII-2013.

## Introduction

The dual burden of malnutrition has been defined as the coexistence of undernutrition and overweight at the individual, household or population level.<sup>1</sup> The phenomenon of coexistence of child undernutrition and a maternal overweight in the same household has been described in several developing countries settings, including South Africa, China, India, Russia, Brazil, Haiti, Benin and Peru.<sup>2-5</sup> The possibility of underweight and overweight coexisting is not usually considered in the design and implementation of nutrition interventions.

The examples of dual burden occurring in close proximity are from countries experiencing rapid changes in diet and physical activity. These changes have been characterized as the nutrition transition.<sup>6</sup> This nutrition transition is associated in developing countries with an increased consumption of more milled grains, higher fat foods, animal products, sugar and ready-made foods, or foods prepared away from home.<sup>7</sup> The change in diets can be further compounded by simultaneous changes in physical activity, such as the shift from manual labour to mechanized jobs, an increase in no active entertainment such as television viewing and computer use. The transition is not uniform; it occurs first among urban high income households, but also has emerged as a matter of concern in adults and child from poor communities.<sup>8,9</sup>

The dual burden is likely to become even more prevalent as obesity rates climb with increasing wealth and urbanization in middle and lower income nations.<sup>10</sup>

Prior Studies<sup>11,12</sup> have shown that Quebrada and Puna region would be in early stage of nutrition transition as symptoms of undernutrition and overnutrition coexist at the population level and dietary patterns are changing towards the westernization of the diet, which tends to be associated with poor diet quality (in terms of macro and micro nutrients content of the diet).

The aim of present study was to identify households in the Quebrada and Puna Regions in which overweight and underweight coexist and also explore the factors that could be contributing to the double burden of malnutrition at the household level in this population.

## Methods

### *Population and sample*

The target population consisted of all inhabitants living in the Puna and Quebrada regions (82922 individuals according to the last national census, 2000).<sup>13</sup>

The present study is a population-based, cross-sectional nutritional survey carried out in a representative sample (N = 356) of households from the Andean

regions of Puna and Quebrada of Humahuaca, in the province of Jujuy, Argentina. The field work was carried out from May to December of 2005.

### *Exclusions*

Only houses in which at least one mother and one children or adolescent (< 18 years old) were present at the moment of the interview were included (N = 120 houses excluded). We further excluded houses in which there were more than 10 people living (N = 23 households excluded). Pregnant and lactating women (N = 13 households excluded); and children under the age of 2 years old (N = 14 households excluded) were excluded from the household definition because of difficulty in accurately determination appropriate weight classification. Also were excluded households in which there was not complete data for both members of the pair (N = 50 households excluded). Therefore, a total of 136 households were included in the present study. These were composed by 136 mothers and 267 children/adolescents.

### *Classification of the households into four types*

Adult individuals in the household were categorized as underweight, normal weight, and overweight/obese according to their body mass index (BMI). The criteria for defining underweight and overweight/obesity in adults is a body mass index (BMI) of < 18.5 and  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> respectively as suggested by the WHO<sup>14</sup>.

Stunted children and adolescents were identified as those with a height-for-age Z-score < -2 standard deviations (SD) of the WHO Growth standards.<sup>15</sup> In children and adolescents, thinness was defined as a body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>) for age percentile of the WHO reference standards<sup>16</sup>.

A household classification based on the nutritional status of mother and children was defined to identify households with the double burden of malnutrition:

- The normal mother/normal child household (NM/NC) was categorized as any household with a normal weight mother and all children in the household classified as with normal height-for-age<sup>4</sup>. This categorised was compared against to three other household.
- The overweight mother/normal child household (OM/NC), which had an overweight mother but no stunting child.
- The normal mother/stunted child (NM/SC), which had a normal weight mother but at least a stunting child.
- The overweight mother/stunted child household (OM/SC), which had an overweight mother and at least a stunting child (dual burden household).



The socio-demographic variables included in this study were region; household status; occupational level of the head of the household codified as low, medium or high according to the methodology described by the National Institute of Statistics and Censuses<sup>13</sup>; educational level of the head of household classified as low (none or primary school incomplete), medium (primary school complete or secondary school incomplete) or high (secondary school complete or university degree); and level of poverty according to estimated US\$ per person per day (extreme poverty-less than US\$1 per person per day; poverty-less than US\$2 per person per day; above poverty threshold-more than US\$ 2 per person per day). Gross US\$ per person per day was estimated by dividing the total monthly income of the household by the number of family members and by 30.

Household status was assessed according to seven variables about the sanitation and hygienic conditions of the household (type of floor, number of rooms; electricity; toilets, waste pipes; separate kitchen; and drinkable water). A household status score (HSS) was constructed in order to facilitate the analysis. Each category of these seven variables received a score to construct the composite HSS (0, 0.5 and 1 for variables with three categories; 0 and 1 for variables with two categories; total score range 0-7).<sup>11,12</sup>

Also, maternal age and number of individuals in the household were considered in the present study.

### *Dietary questionnaire*

Dietary data collection methods comprised a 24h recall and a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ).

In order to accurately perform the 24h recall, we asked the individual responsible for cooking about the ingredients, amounts and cooking technique of meals consumed the previous day. In order to estimate usual portion and serving sizes, representative samples of local foods were weighed and volume of household bowls and cups normally used in the community were measured at the beginning of the study. To convert food consumption into nutrient (energy and macronutrient) intakes, Argentinean and Latin-American food composition tables were used.<sup>17,18</sup> For foods not included in these tables, Spanish food composition tables were used.<sup>19,20</sup> Food patterns were assessed by means of semi-quantitative FFQ. This included forty-six foods grouped in thirteen foods groups. The serving size of each food item was determined according to the observed amount consumed usually in this population as described above.

Physical activity for both child-mother pairs was recorded using a 24 hour activity recall list.

The data were analyzed using STATA version 10.0 (StataCorp, College Station, TX) and SPSS version 15.0 (SPSS Inc.). Significant differences in percentages between groups were calculated by means of the  $\chi^2$  test. The level of significance between group means was assessed by one-way ANOVA. Differences were regarded as statistically significant when the p-value was  $< 0.05$ .

### **Results**

The prevalence of the dual burden household (i.e. OM/SC) in the Andean population was 11.8%; on the other hand, 34.6%, 43.4%, and 10.3% of the households were classified as NM/NC, OM/NC and NM/SC respectively.

The socio-demographic characteristics according to the household nutritional status classification are presented in table I. The heads of dual burden households were more likely to have a low educational level; in addition the number of individuals living in dual burden households was significantly higher compared to other types of households ( $p < 0.05$ ). Although there were no statistically significant differences among the different categories of households, a high percentage of households with overweight mothers and/or stunted children had a low occupational level (head of household) and the household income represented extreme poverty (less than US\$ 1 per person).

No differences were observed among households regarding household status score (HSS).

Results of the anthropometric measurements for the mother, child and adolescent are shown in table II. The mean age for all the mothers ( $n = 136$ ) was  $37.1 \pm 9.2$  years, and the mean height was  $151 \pm 5.1$  cm (data not shown). Overweight and obese mothers were more likely to be older and, as expected, had an average higher BMI.

The mean age of all children ( $n = 159$ ) and adolescents ( $n = 108$ ) was  $5.5 \pm 2.4$  and  $12.9 \pm 2.2$  years old respectively (data not shown). As expected, households with stunted children and adolescents showed on average significantly lower HA-z. No differences in the children and adolescents BMI or BMI centile among household categories were observed.

The mean energy and macronutrients intakes for the different categories of the household are shown in table III. The households with one stunted child and/or overweight mothers showed overall lower energy intakes and were less likely to meet the energy requirements. The energy intake from protein, carbohydrates and lipid were 12.5, 63.0 and 23.9% respectively for all groups of households (data not shown). There were no statistically significant differences among the types of households in the macronutrient composition of the diet.

| <b>Table I</b><br><i>Socio-demographic characteristics of household according to their nutritional situation</i> |                   |                   |                   |                   |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
|                                                                                                                  | NM/NC<br>(n = 47) | OM/NC<br>(n = 59) | NM/SC<br>(n = 14) | OM/SC<br>(n = 16) | p-value |
| %                                                                                                                | 34.5              | 43.4              | 10.3              | 11.8              |         |
| <i>Region<sup>o</sup></i>                                                                                        |                   |                   |                   |                   |         |
| Quebrada                                                                                                         | 40.4              | 59.3              | 35.7              | 37.5              | n.s.    |
| Puna                                                                                                             | 59.6              | 40.7              | 64.3              | 62.5              |         |
| <i>Occupational level of household head<sup>p</sup></i>                                                          |                   |                   |                   |                   |         |
| High                                                                                                             | 6.4               | 10.5              | 0.00              | 0.00              | n.s.    |
| Medium                                                                                                           | 25.5              | 33.3              | 23.1              | 14.3              |         |
| Low                                                                                                              | 68.1              | 56.1              | 76.9              | 85.7              |         |
| <i>Educational level of household head<sup>p</sup></i>                                                           |                   |                   |                   |                   |         |
| High                                                                                                             | 27.7              | 22.0              | 14.3              | 0.00              | 0.04    |
| Medium                                                                                                           | 57.4              | 47.5              | 78.6              | 81.2              |         |
| Low                                                                                                              | 14.9              | 30.5              | 7.1               | 18.7              |         |
| <i>Household incomes<sup>o</sup></i>                                                                             |                   |                   |                   |                   |         |
| Extreme poverty                                                                                                  | 78.3              | 77.6              | 85.7              | 93.8              | n.s.    |
| Poverty                                                                                                          | 13.0              | 13.8              | 14.3              | 6.3               |         |
| Above poverty threshold                                                                                          | 8.7               | 8.6               | 0.0               | 0.0               |         |
| <i>Household score (0-7)*†</i>                                                                                   | 4.9 ± 1.3         | 5.1 ± 1.3         | 4.9 ± 1.1         | 5.3 ± 1.3         | n.s.    |
| <i>Number of individuals per household*</i>                                                                      | 5.6 ± 1.9         | 5.8 ± 1.9         | 5.5 ± 1.9         | 7.2 ± 2.1         | 0.04    |

<sup>o</sup>Values shows are percentages (%). The level of significance of the observed differences between groups was calculated by means of the X<sup>2</sup> test.

\*Values shown are mean ± standard deviation (SD). The level of significance between group means was assessed by one-way ANOVA.

†The points given to each category to construct the household status score (HSS) were described previously<sup>9</sup>. The total score range was 0-7.

Classification of households: NM: Normal weight mother; OM: Overweight/obese mother; NC: Normal height child; SC: Stunted child (low height for age).

| <b>Table II</b><br><i>Anthropometric characteristics of the of household according to their nutritional situation</i> |                    |                    |                    |                    |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
|                                                                                                                       | NM/NC<br>Mean ± SD | OM/NC<br>Mean ± SD | NM/SC<br>Mean ± SD | OM/SC<br>Mean ± SD | p-value |
| <i>Mother (n = 136)</i>                                                                                               |                    |                    |                    |                    |         |
| Age (years)                                                                                                           | 35.2 ± 9.0         | 39.3 ± 9.3         | 32.2 ± 8.2         | 38.4 ± 7.9         | 0.02    |
| Height (cm)                                                                                                           | 152.1 ± 5.7        | 151.7 ± 4.9        | 152.4 ± 5.4        | 151.6 ± 5.1        | n.s.    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                                                              | 21.8 ± 2.2         | 30.5 ± 7.4         | 22.4 ± 1.4         | 29.8 ± 3.8         | <0.0001 |
| <i>Child (n = 159)</i>                                                                                                |                    |                    |                    |                    |         |
| Age (year)                                                                                                            | 5.7 ± 2.7          | 5.2 ± 2.4          | 5.7 ± 2.2          | 5.2 ± 1.7          | n.s.    |
| Height (cm)                                                                                                           | 110.7 ± 15.9       | 107.0 ± 15.1       | 111.6 ± 16.9       | 109.1 ± 12.8       | n.s.    |
| HA, z-score                                                                                                           | -0.0 ± 1.2         | -0.0 ± 1.1         | -1.8 ± 1.1         | -1.0 ± 1.3         | <0.0001 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                                                              | 16.3 ± 1.9         | 16.2 ± 2.6         | 15.6 ± 2.0         | 16.1 ± 2.1         | n.s.    |
| BMI centile                                                                                                           | 55.8 ± 29.0        | 56.6 ± 32.5        | 50.5 ± 26.6        | 59.4 ± 26.6        | n.s.    |
| <i>Adolescents (n = 108)</i>                                                                                          |                    |                    |                    |                    |         |
| Age (year)                                                                                                            | 12.4 ± 2.2         | 13.0 ± 2.1         | 13.2 ± 2.5         | 13.0 ± 2.2         | n.s.    |
| Height (cm)                                                                                                           | 148.1 ± 11.6       | 149.1 ± 10.6       | 148.1 ± 13.6       | 148.3 ± 9.9        | n.s.    |
| HA, z-score                                                                                                           | -0.7 ± 0.9         | -0.3 ± 1.0         | -1.2 ± 1.5         | -1.6 ± 1.0         | <0.0001 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                                                              | 19.0 ± 3.4         | 19.5 ± 4.8         | 19.8 ± 3.6         | 18.3 ± 3.5         | n.s.    |
| BMI centile                                                                                                           | 53.2 ± 28.8        | 51.6 ± 26.1        | 56.5 ± 28.4        | 40.6 ± 28.4        | n.s.    |

Classification of households: NM: normal weight mother; OM: mother with overweight; NC: normal weight child; SC: child with underweight and stunting. BMI: Body Mass Index. PAL: physical activity level. HA z-core: Height-

The table IV shows the risk of inadequate intake of micronutrients in the different categories of households. The households with normal weight mother and

stunting children (NM/SC) and dual burden households were more likely to have inadequate intakes of the micronutrients.

**Table III**  
*Energy and macronutrients intake of the sample by categories of household*

| <i>Variables</i>                   | <i>NM/NC<br/>Mean ± SD</i> | <i>OM/NC<br/>Mean ± SD</i> | <i>NM/SC<br/>Mean ± SD</i> | <i>OM/SC<br/>Mean ± SD</i> | <i>p-value</i> |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Energy (kcal/d)                    | 1521.9 ± 523.8             | 1388.6 ± 509.2             | 1268.3 ± 469.8             | 1372.9 ± 451.1             | 0.02           |
| Requirement of energy (%)          | 89.2 ± 39.8                | 72.9 ± 30.1                | 73.3 ± 29.4                | 72.5 ± 28.4                | <0.0001        |
| Energy from protein (%)            | 12.6 ± 3.0                 | 12.4 ± 3.1                 | 11.8 ± 3.2                 | 13.2 ± 3.3                 | n.s            |
| Energy from vegetable proteins (%) | 6.7 ± 1.6                  | 6.6 ± 1.7                  | 6.8 ± 1.9                  | 6.4 ± 2.0                  | n.s.           |
| Energy from animal proteins (%)    | 5.8 ± 3.8                  | 5.8 ± 3.8                  | 4.8 ± 3.8                  | 6.6 ± 3.9                  | n.s            |
| Energy from lipids (%)             | 23.8 ± 7.5                 | 25.2 ± 8.4                 | 21.5 ± 6.7                 | 22.7 ± 10.1                | n.s.           |
| Energy from carbohydrates (%)      | 63.2 ± 8.8                 | 61.8 ± 9.1                 | 66.0 ± 7.4                 | 63.7 ± 10.6                | n.s.           |

\*Values shown are Means ± SD

Classification of households: NM: Normal weight mother; OM: Mother with overweight; NC: Normal weight child; SC: Stunting child.

The dietary patterns for all groups of households are shown in table V. Households with normal weight mothers and normal weight children tended to consume more meat, potatoes and tubers, fruits and vegetables and dairy products. Dual burden households tended to show higher consumption of vegetable oils and lower of animal fats.

## Discussion

Almost 12% of the Andean households in this sample were classified as dual burden households, indicating that the mother was overweight or obese and at least one of her son was stunted. Dual burden households tended to be larger in terms of number of people living in the households, and the educational level of the head of household was lower than other household types.

Some methodological limitations of the present study should be highlighted: the study design, cross-sectional study, only permitted us to make inferences regarding some possible association between the exposure variables (i.e. socio-demographic and dietary factors) and the outcome of interests (type of household), however it is not possible to establish the direction of the causation; second, despite having an original representative sample of household in the area, after applying the exclusion criteria only 136 households (composed of 136 mothers and 267 children/adolescents) could be used in the present study. This is because all household types could be included in the original sample, independently of their composition (i.e. there were households composed of a single member). Finally, only one 24h recall was administered and cross-border food composition tables were used to estimate nutrient intake.

The coexistence of dual expressions of under- and overnutrition are now apparently global; in 2001 the

estimated number of people worldwide suffering from overweight equalled those with underweight.<sup>21</sup> The prevalence of double burden households around the world ranges from 1.0 to 23.0% when the definition of child malnutrition used is stunting.<sup>3</sup> This situation is more prevalent when there are both high overweight and high stunting levels in the population<sup>4</sup>. In low- and middle- income countries this prevalence is generally below 10%. It occurs most frequently in Latin America, followed by Africa and then Asia (less than 5%). The prevalence of households with stunted child and overweight mother exceeds 10% in Bolivia, Guatemala, Peru and Egypt.<sup>4</sup>

The children and adolescents in the double burden households showed as expected a low HA-z. These low values of height in children and adolescents (9% of children and 16.2% of adolescents showed Z-score values of height-for-age, <-2 SD, indicative of stunting) reflect that growth retardation, chronic malnutrition and deprivation at the household level are important nutritional problems. On the other hand 22% of children and 13.1% of adolescents showed either overweight or obesity (BMI percentile ≥ 85). In a previous study we have described a very high prevalence of overweight and obesity among women in this population (52% of women had a BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>).<sup>11</sup> Several factors have been hypothesized to influence the development of the double burden of malnutrition at the household level. Garrett and Ruel<sup>4</sup> suggest that per capita GNP is a significant predictor of the risk of an underweight child having an overweight mother. Our results showed an association between level of income and presence of dual burden in households, although it is not statistically significant, and a significant association between educational level and presence of double burden households. It may be possible that the education of head of households represent better the socio-economic status in this population. It has been sug-

**Table IV**  
*Risk of inadequate intakes of macronutrients in the sample by household category*

| Variables                  | NM/NC                                            |                                                      |  | OM/NC                                            |                                                      |  | NM/SC                                            |                                                      |  | OM/SC                                            |                                                      |  | p-value |
|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|---------|
|                            | High risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> | Moderate risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> |  | High risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> | Moderate risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> |  | High risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> | Moderate risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> |  | High risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> | Moderate risk of inadequate intakes (%) <sup>2</sup> |  |         |
| Ca (mg)                    | 22.6                                             | 45.3                                                 |  | 22.5                                             | 68.7                                                 |  | 11.1                                             | 73.3                                                 |  | 32.8                                             | 69.8                                                 |  | <0.0001 |
| Fe (mg)                    | 25.0                                             | 39.8                                                 |  | 15.1                                             | 40.0                                                 |  | 26.7                                             | 46.7                                                 |  | 31.9                                             | 45.28                                                |  | n.s.    |
| Mg (mg)                    | 23.4                                             | 3.1                                                  |  | 35.0                                             | 3.1                                                  |  | 20.0                                             | 15.6                                                 |  | 43.4                                             | 0.00                                                 |  | <0.0001 |
| Zn (mg)                    | 43.8                                             | 11.7                                                 |  | 48.8                                             | 17.5                                                 |  | 51.1                                             | 26.7                                                 |  | 45.3                                             | 18.9                                                 |  | n.s.    |
| Vitamin C (mg)             | 9.4                                              | 3.1                                                  |  | 14.4                                             | 3.1                                                  |  | 15.7                                             | 6.7                                                  |  | 17.0                                             | 1.9                                                  |  | n.s.    |
| Vitamin A (eR)             | 14.1                                             | 2.3                                                  |  | 10.0                                             | 9.4                                                  |  | 11.1                                             | 8.9                                                  |  | 13.2                                             | 3.8                                                  |  | n.s.    |
| Vitamin B1 Thiamine (mg)   | 31.2                                             | 3.1                                                  |  | 43.1                                             | 6.3                                                  |  | 31.1                                             | 15.6                                                 |  | 45.3                                             | 9.4                                                  |  | 0.01    |
| Vitamin B2 riboflavin (mg) | 35.2                                             | 8.6                                                  |  | 35.6                                             | 15.0                                                 |  | 42.5                                             | 28.9                                                 |  | 30.2                                             | 18.9                                                 |  | 0.01    |
| Vitamin B6 (mg)            | 20.3                                             | 0.0                                                  |  | 26.9                                             | 2.5                                                  |  | 31.1                                             | 8.9                                                  |  | 24.5                                             | 0.0                                                  |  | <0.0001 |
| Vitamin B12 (mcg)          | 21.9                                             | 21.1                                                 |  | 20.0                                             | 25.0                                                 |  | 25.6                                             | 33.3                                                 |  | 17.0                                             | 28.3                                                 |  | n.s.    |
| Pantothenic                | 39.8                                             | 2.3                                                  |  | 42.5                                             | 10.6                                                 |  | 51.1                                             | 17.8                                                 |  | 37.7                                             | 13.2                                                 |  | <0.0001 |

The level of statistical significance between the differences percentages of the groups was performed with Chi square test (p-value <0.05). The percentages of coverage of vitamin and mineral requirements were calculated as the average intake divided by the RNI and this multiplied by 100. 2 A high risk of inadequate intake was set to an intake <1/3 RNI. 3 The moderate risk of inadequate intake was defined as an intake < 2/3 RNI.

**Table V**  
Food frequency intake of different categories of household (n = 136)

| Food                        | Type of food                                                                   | Servings sizes (g) | Median consumption* |           |           | p value   |       |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
|                             |                                                                                |                    | NM/NC               | OM/NC     | NM/SC     |           | OM/SC |
| Cereals and grains          | Bread, Tortilla and bollo, biscuits                                            | 50                 | 4,2 ± 2,2           | 4,1 ± 2,7 | 3,8 ± 2,2 | 4,2 ± 1,7 | n.s.  |
| Potatoes and tubers         | Pasta, polenta, rice, mote, quinoa<br>Creole potatoes, common potatoes, batata | 60<br>150          | 2,4 ± 2,3           | 1,7 ± 0,9 | 1,5 ± 1,0 | 2,1 ± 1,0 | 0.00  |
| Pulses                      | Lentils, chickpeas, beans, peas                                                | 60                 | 0,5 ± 1,1           | 0,4 ± 0,4 | 0,4 ± 0,5 | 0,3 ± 0,3 | n.s.  |
| Meat and meat products      | Chicken, beef, pork, lamb, llama, entrails, processed cold meat                | 50                 | 1,4 ± 0,7           | 1,2 ± 0,6 | 1,1 ± 0,8 | 1,2 ± 0,4 | 0.01  |
| Eggs                        | Hens' eggs                                                                     | 60                 | 0,4 ± 0,4           | 0,3 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | 0,3 ± 0,4 | n.s.  |
| Fish                        | Canned and fresh fish                                                          | 60                 | 0,0 ± 0,0           | 0,0 ± 0,0 | 0,0 ± 0,0 | 0,0 ± 0,0 | n.s.  |
| Milk and dairy products     | Cows' milk, goats' milk, yogurt cheese                                         | 200<br>50          | 1,2 ± 1,1           | 1,2 ± 1,2 | 0,9 ± 0,8 | 0,8 ± 0,9 | 0.02  |
| Fruits and vegetables       | Fresh fruits, fresh and cooked vegetables                                      | 150                | 2,2 ± 0,9           | 2,0 ± 1,1 | 1,7 ± 0,8 | 1,8 ± 0,6 | 0.00  |
| Added oil                   | Mixed vegetable oil                                                            | 10                 | 1,0 ± 0,6           | 0,8 ± 0,5 | 0,8 ± 0,6 | 1,2 ± 1,2 | 0.00  |
| Animal fat used for cooking | Animal fat, butter                                                             | 10                 | 0,7 ± 0,7           | 0,5 ± 0,7 | 0,7 ± 0,8 | 0,3 ± 0,4 | 0.00  |
| Sugary drinks               | Soft drinks, powered instant juices                                            | 150                | 0,9 ± 0,9           | 0,9 ± 1,0 | 0,6 ± 0,9 | 0,6 ± 0,5 | n.s.  |
| Herbal teas                 | Tea, mate, herbs                                                               | 200                | 1,9 ± 0,6           | 1,6 ± 0,8 | 1,5 ± 0,9 | 1,9 ± 0,4 | 0.00  |
| Added sugar and sweets      | Table sugar, jam, honey, dulce de leche                                        | 10                 | 1,9 ± 1,0           | 1,8 ± 1,0 | 1,6 ± 0,7 | 1,7 ± 0,9 | n.s.  |
| Sweet and milk desserts†    | Api, anchi, arroz con leche                                                    | 100                | 0,9 ± 0,5           | 0,4 ± 0,5 | 0,3 ± 0,4 | 0,3 ± 0,4 | n.s.  |

\*Values shown are Means ± SD.

†Typical sweet and milk dessert were prepared with maize flour and/or milk and/or fruit juice plus sugar and other ingredients.

Classification of households: NM: Normal weight mother; OM: Mother with overweight; NC: Normal weight child; SC: Stunting child.



gested that the dual burden household is a product of the nutritional transition whereby rising national income in middle- and lower-income countries produces changes in dietary and activity patterns that increase the risk of overweight and obesity while many of the risk factors for under-nutrition remain. Other authors suggested that poverty in low-income countries is less likely to be associated with obesity, as it is mainly the wealthy individuals in these countries that have access to refined foods and live sedentary lifestyles.<sup>22,23</sup> However, in Brazil the prevalence of adult overweight is rapidly increasing among low income families in which child underweight is still relevant problem.

Others studies have reported that in countries with high prevalence of low birth weight there is a greater risk of stunting and, in turn, later availability of food may lead to an increase in body weight but not height proportionately. The hypothesis of “fetal origins of disease”, which is supported by a number of observational epidemiologic studies, postulates that early (intrauterine or early postnatal) undernutrition causes an irreversible differentiation of metabolic systems, which may, in turn, increase the risks of certain chronic diseases in adulthood.<sup>24,25</sup> Countries with stunting > 50% may have many children at risk for obesity and subsequent chronic diseases.<sup>26</sup>

Caballero<sup>24</sup> has scrutinized the phenomenon of people with high and low body weights living in the same household. The globalization of food markets has resulted in the introduction of mass-produced, low-cost foods to the domestic food supply of many developing countries. The introduction of low-cost foods products from industrialized countries greatly increased the proportion of fat calories in the average diet in countries undergoing the nutrition transition. Although many of these low-cost commercial foods are energy-dense, they may be nutrient-poor. Cheap, energy-dense, nutrient-poor foods may adversely affect the growth of the child but may provide sufficient calories for the adult to gain excess weight. Factors other than diet and lifestyle also link early undernutrition with overweight in adulthood.<sup>24</sup> In our population we could observe that households, in which members had an adequate nutritional status, were more likely to report a higher consumption of nutrient-dense foods (i.e. dairy, meat, fruit and vegetable, tubers) in comparison with dual burden households.

Finally, the quality and adequacy of food offered in feeding programs may not be adequate. Andean food should be enhanced for their nutritional quality, and sometimes because of the low social status are marginalized and devalued, such as quinoa, amaranth, native potatoes or llama meat. Not only should increase the supply of these foods in feeding programs as opposed to other non-native foods and lower nutritional quality, but also should be promoted production and marketing as a source of wealth for this community.

In conclusions, identifying the dual burden household is important because it represents a clustering of

opposite types of malnutrition among individuals sharing the same household environment. The results presented here indicate the need to consider whether programs that focus on only one type of nutritional problem might actually exacerbate the other. Therefore, it is increasingly important for public health programs to focus on healthy diet and life style patterns that will lead to optimal health outcomes at both ends of the spectrum.

## Acknowledgements

The authors are grateful to the Agents of Health Primary Attention, Ministry of Social Welfare, Province of Jujuy (Argentina). Special thanks go to A. Rossi, C. Miranda, C. Perez Martinez, J. Gutierrez, M. D. Juarez, S. Burke, M. E. Acuña, S. Chañi and E. Jimenez who collaborated with the surveys.

Ethical approval, Funding, and Competing Interests: None declared.

## References

1. Doak CM, Adair LS, Bentley M, Monteiro C, Popkin BM. The dual burden household and the nutrition transition paradox. *International Journal of Obesity* 2005; 29: 129-36.
2. Barnett I. Is the Dual Burden of Over- and Under-nutrition a Concern for Poor Households in Ethiopia, India, Peru and Vietnam? In: poverty YLaisoc, (ed.). *Working Paper* 67. 2011.
3. Jehn M, Brewis A. Paradoxical malnutrition in mother-child pairs: Untangling the phenomenon of over- and under-nutrition in underdeveloped economies. *Economics and Human Biology* 2009; 7: 28-35.
4. Garrett J, Ruel MT. The coexistence of child undernutrition and maternal overweight: prevalence, hypotheses, and programme and policy implications. *Maternal & Child Nutrition*. 2005; 1: 185-96.
5. Doak CM, Adair LS, Monteiro C, Popkin BM. Overweight and underweight coexist within households in Brazil, China and Russia. *The Journal of Nutrition* 2000; 130: 2965-71.
6. Popkin BM. Comment: obesity patterns and the nutrition transition in China. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 2249-53.
7. Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. *Public Health Nutr* 1998; 1: 5-21.
8. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *The Journal of Nutrition* 2001; 131: 871S-3S.
9. Khor GL, Sharif ZM. Dual forms of malnutrition in the same households in Malaysia—a case study among Malay rural households. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2003; 12: 427-37.
10. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82: 940-6.
11. Romaguera D, Samman N, Farfán N, Lobo M, Pons A, Tur JA. Nutritional status of the Andean population of Puna and Quebrada of Humahuaca, Jujuy, Argentina. *Public Health Nutrition* 2008; 11: 606-15.
12. Romaguera D, Samman N, Rossi A, Miranda C, Pons A, Tur JA. Dietary patterns of the Andean population of Puna and Quebrada of Humahuaca, Jujuy, Argentina. *British Journal of Nutrition* 2008; 99: 390-7.
13. INDEC. Indicadores demográficos por provincias. <http://www.indec.gov.ar/>: National Institute of Statistics and Censuses, 2006.

14. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization* 1995; 73: 673-80.
15. WHO. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Available from <http://www.who.int/child-growth/software/en/>. Geneva: World Health Organization, 2010.
16. WHO. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>. Geneva: World Health Organization, 2009.
17. FAO. Food and Agriculture Organization & LATINFOODS. Tablas de Composicion de Alimentos de América Latina. 2002.
18. ARGENFOODS. Tablas de Composición de Alimentos. Argentina: <http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/>, 2008.
19. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables) Pirámide. Madrid, 2005.
20. Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Juan J, Borregón A. Tablas de composición de alimentos españoles. Universidad de Granada, Granada. 1998.
21. de Onis M. The use of anthropometry in the prevention of childhood overweight and obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders. Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; 28 (Suppl. 3): S81-5.
22. Müller O, Jahn A. Malnutrition and Maternal and Child Health. In: Ehiri J, (ed.). *Maternal and Child Health*. Springer US, 2009, pp. 287-310.
23. Nobre LN, Silva KC, de Castro Ferreira SE et al. Early determinants of overweight and obesity at 5 years old in preschoolers from inner of Minas Gerais, Brazil. *Nutr Hosp* 2013; 28: 764-71.
24. Caballero B. A nutrition paradox—underweight and obesity in developing countries. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1514-6.
25. Loaiza 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: 214-9.
26. Wang Y and Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International journal of pediatric obesity. IJPO: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2006; 1: 11-25.



Original / *Pediatría*

## Efecto de la leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en preescolares Mexicanos

María Isabel Grijalva-Haro, Elsa Yolanda Chavarria, Elizabeth Artalejo, Amparo Nieblas, José Antonio Ponce<sup>1</sup> y Alma E. Robles-Sardin

*Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Departamento de Nutrición Pública y Salud. México.*

### Resumen

**Introducción:** Existen programas que buscan mejorar el estado nutricional de la población vulnerable mediante la fortificación de alimentos. En México, el programa de leche fortificada Liconsa está dirigido a familias de bajo nivel socioeconómico.

**Objetivo:** Evaluar el efecto del consumo de leche fortificada Liconsa en el estado de nutrición de hierro y zinc, en preescolares.

**Sujetos y métodos:** Estudio cuasiexperimental, conducido en colonias marginadas de Hermosillo, México. Participaron 77 niños sanos, de los cuales 54 consumieron leche fortificada Liconsa (GCLFL) y 23 conformaron el grupo de referencia (GR, consumo de leche fluida de vaca, no fortificada). El estado de hierro se midió a través de hemoglobina, ferritina, hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, saturación de transferrina; y zinc sérico. También se estimó el consumo de leche fortificada a libre demanda, en la etapa basal y después de 6 meses. Mediante dos recordatorios de 24 horas, no consecutivos, se midió el consumo de hierro y zinc en la dieta total. Se realizó estadística descriptiva, prueba *t-student* para muestras independientes y prueba de ji cuadrada para diferencias de proporciones.

**Resultados:** Los niños que consumieron leche fortificada incrementaron sus niveles de hemoglobina (1,13 g/dL,  $p < 0,05$ ) y ferritina (5,83 µg/L,  $p < 0,05$ ). La prevalencia de bajas reservas de hierro disminuyó de 20,4% a 4,1% ( $p < 0,05$ ) y el zinc sérico aumentó en 45,2 µg/dL ( $p < 0,05$ ). En el grupo de referencia, no hubo cambios significativos. El promedio diario del consumo de leche fortificada Liconsa fue de  $22,7 \pm 14,5$  g, que suministró 2,5 mg/d de hierro y zinc. La dieta aportó  $9,2 \pm 3,4$  mg/d de hierro y  $6,9 \pm 3$  mg/d de zinc.

**Conclusiones:** El consumo de leche fortificada beneficia el estado bioquímico de hierro y zinc en los niños del programa de abasto social de Liconsa.

(Nutr Hosp. 2014;29:331-336)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7029

Palabras clave: Hierro. Zinc. Leche fortificada Liconsa. México.

### IMPACT OF FORTIFIED MILK ON THE IRON AND ZINC LEVELS IN MEXICAN PRESCHOOL CHILDREN

#### Abstract

The aim of this study was to assess the efficacy of a national program of consumption of fortified milk "Liconsa" on the nutritional status of iron and zinc in pre-school children (3-5 y). The study was conducted in 77 healthy children of both genders. 54 of them consumed Liconsa fortified milk (GCLFL) and 23 consumed no fortified milk (GR). Iron status was determined by measuring hemoglobin and ferritin and zinc status by serum zinc. The consumption of milk was on free demand and it was estimated at baseline and 6 mo after. Through 24-h recall of measured consumption of iron and zinc in the total diet. Descriptive statistics, Student's *t* test for independent samples and chi-square test for differences in proportions. Children who consumed fortified milk showed an increase of hemoglobin and ferritin levels [1.13 g/dL ( $p < 0.05$ ) and 5.83 µg/L ( $p < 0.05$ ) respectively]. Additionally, a decrease was found of the prevalence of low iron stores from 20.4 to 4.1% ( $p < 0.05$ ). The serum zinc level showed an increase of 45.2 µg/dL ( $p < 0.05$ ). At the end of the study no child showed a micronutrient deficiency. Children who did not consume fortified milk Liconsa showed no significant change in their serum iron and zinc values. The average consumption of milk powder Liconsa was  $22.7 \pm 14.5$  g, providing 2.5 mg of daily iron and zinc. Supplied diet  $9.2 \pm 3.4$  mg of iron and  $6.9 \pm 3$  mg of zinc. The consumption of fortified milk had a beneficial effect on the serum levels of iron and zinc in children's social welfare program Liconsa.

(Nutr Hosp. 2014;29:331-336)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7029

Key words: Iron. Zinc. Fortified milk. Liconsa. Mexico.

**Correspondencia:** María Isabel Grijalva Haro.  
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.  
Carretera de la Victoria, km. 0,6.  
83304 Hermosillo, Sonora, México.  
E-mail: grijalva@ciad.mx

Recibido: 23-VII-2013.  
1.ª Revisión: 10-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## Abreviaturas

GCLFL: Grupo consumidor de leche fortificada Liconsa.

GR: Grupo de referencia.

P/E: Peso para la edad.

T/E: Talla para la edad.

IMC/E: Índice de masa corporal para la edad.

MCLG: Masa corporal libre de grasa.

R: Resistencia.

Xc: Reactancia.

TIBC: Capacidad total de fijación de hierro (por sus siglas en inglés).

%ST: Porcentaje de saturación de transferrina.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Nutrición y Salud.

ENN: Encuesta Nacional de Nutrición.

## Introducción

Las carencias de micronutrientes están ampliamente distribuidas a nivel mundial. El hierro y zinc son indispensables para la vida y aunque se requieren en pequeñas cantidades, participan formando parte de enzimas que actúan en diversos procesos biológicos esenciales para el buen funcionamiento del organismo. Sus deficiencias se asocian con la presencia de anemia, incremento de la morbilidad en enfermedades infecciosas especialmente de diarreas, problemas en el desarrollo cognoscitivo y reducción en la velocidad de crecimiento, entre otras; afectando principalmente a niños y mujeres embarazadas<sup>1,2</sup>. Estos elementos están involucrados en procesos fisiológicos importantes y su deficiencia puede comprometer el estado de salud principalmente de población vulnerable.

Tanto la deficiencia de hierro, como la de zinc tienen un papel preponderante como problemas de salud pública, además, dichas deficiencias no sólo pueden ser el resultado de vivir en un medio ambiente propicio para el desarrollo de infecciones, sino por la ingesta inadecuada de alimentos y baja biodisponibilidad.

La fortificación de alimentos es un proceso efectivo para aumentar la ingestión de micronutrientes a nivel poblacional<sup>3,4</sup>. En la actualidad los programas de fortificación se utilizan para combatir la deficiencia de hierro y zinc, entre otras.

En México, se han creado programas gubernamentales con el fin de disminuir problemas de salud y nutrición asociados con deficiencias. Desde 1944, se desarrolla un programa de asistencia alimentaria (actualmente llamando Programa de Abasto Social de Leche Liconsa) que vende leche fortificada a precio accesible a familias de nivel socioeconómico bajo (con niños menores de 12 años y/o niñas de hasta 15 años de edad, entre otros requisitos). A partir del año 2000, la leche empezó a ser fortificada con micronutrientes, entre ellos hierro y zinc con el fin de contrarrestar a nivel masivo estas deficiencias<sup>5</sup>. La cobertura de Liconsa es nacional, actualmente se beneficia

el 9.7% de los hogares que corresponden a casi 6 millones de habitantes, en su mayoría menores de 12 años (<http://www.liconsa.gob.mx/programa-de-abasto-social/abasto-social-de-leche-en-mexico/>)<sup>6,7</sup>.

Este estudio tiene como propósito evaluar el impacto del programa de abasto social de leche fortificada Liconsa en el estado de hierro y zinc en niños prescolares.

## Materiales y Métodos

### *Población de estudio y diseño*

Se realizó un estudio cuasiexperimental, conducido en colonias marginadas de Hermosillo, Sonora, en el Noroeste de México. Participaron 77 niños aparentemente sanos en dos grupos, uno de ellos fue el Grupo Consumidor de Leche Fortificada Liconsa (GCLFL) que estuvo conformado por 54 niños de ambos sexos de 3 a 5 años de edad de recién ingreso al programa de leche de Liconsa. El segundo grupo (23 niños) de características similares fue considerado Grupo de Referencia (GR) en el cual los niños sólo consumieron leche entera de vaca no fortificada. El estudio se realizó durante un período de 6 meses.

Con la ayuda de las promotoras de trabajo social del programa de leche Liconsa se contactó a padres o tutores de niños de nuevo ingreso al programa. A ellos se les invitó, explicó e informó de los objetivos y el desarrollo del estudio y posteriormente se les solicitó firmar el consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Las mediciones así como la toma de muestras fueron realizadas por personal especializado en el área.

### *Mediciones antropométricas y de composición corporal*

Se llevaron a cabo mediciones de peso y talla según la técnica de Jelliffe & Jelliffe (1989)<sup>8</sup>, utilizando una balanza electrónica digital, con capacidad de 0 a 150 ± 0.05 kg (AND FV-150 KA1, A & D Co., LTD. Japón) y un estadiómetro Holtain, con capacidad de medición de 0 a 210 ± 0.1 cm.

Se calcularon los indicadores Z de peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) e índice de masa corporal para la edad (IMC/E) al inicio y al final de estudio, considerando los valores de referencia<sup>9</sup>. Para el cálculo de estos indicadores se utilizó el programa WHO *Anthro plus* (ver.3.2.2, 2011)<sup>10</sup>.

La evaluación de la composición corporal se hizo mediante la medición de la resistencia y reactancia con un análisis de bioimpedancia eléctrica (Impedimed IMP5TM, Impedimed Pty. Ltd.), con una frecuencia simple de 50Hz y una exactitud electrónica de ± 0.5%. Para estimar el porcentaje de grasa corporal se utilizó la ecuación desarrollada por Schaeffer y col. (1994)<sup>11</sup>:  $MCLG = 0,15 + (0,65) Talla^2(cm) / R + (0,68) Edad$

(años),  $R^2 = 0,975$ ,  $EES = 1.98$  kg; donde MCLG = masa libre de grasa y R = resistencia.

### *Evaluación bioquímica*

A los niños y sus padres o tutores se les citó en la mañana y después de un ayuno de 8 horas, a cada niño se le extrajeron 10 mL de sangre mediante punción venosa utilizando agujas tipo mariposa y tubos BD vacutainer™. Las muestras se transportaron bajo condiciones de refrigeración al laboratorio y se obtuvo el suero centrifugando la muestra a 2700 rpm/30 min a 4 °C (CS-6R centrifuge Beckman, Palo Alto, CA). El suero se almacenó en crioviales (tratados especialmente para análisis de elementos traza), a -70 °C hasta su análisis.

#### Estado de Hierro

Se midió hemoglobina en sangre total *in situ* utilizando un hemoglobímetro portátil (HemoCue, Angelholm, Sweden)<sup>12</sup>. La ferritina sérica se determinó por un método inmunoradiométrico (IRMA) en fase sólida, (Coat-A-Count Ferritin IRMA). El hierro sérico y la capacidad de fijación de hierro (TIBC) se determinaron por la técnica de Fisher y Price (1964) en donde el hierro se desprende de la transferrina por acción del ácido clorhídrico, luego la proteína se precipitó con ácido tricloroacético, se centrifugó y el sobrenadante se llevó a un pH de 4.5 utilizando acetato de amonio, el donde el ion férrico fue reducido a ion ferroso con cloruro de hidroxilamonio, y la adición de cromógeno de hierro (tripiridyl-s-triazine, TPTZ) para el desarrollo de color, el cual se midió en un espectrofotómetro (GENESIS 10UV, Termo Spectronic, USA). El TIBC se determinó por la adición en exceso de cloruro férrico al suero, el exceso de iones que no se absorbieron se removieron adicionando carbonato de magnesio en exceso. La determinación de hierro en suero en este material saturado representa el TIBC total, y finalmente, el porcentaje de saturación de transferrina (%ST) se calculó utilizando los valores de hierro sérico y TIBC<sup>13</sup>.

Los puntos de corte para anemia fueron los siguientes: hemoglobina < 11,1 g/dL para niños menores de 5 años y < 11,5 g/dL para mayores de 5 años; ferritina < 12 µg/L, hierro sérico < 40 µg/dL, TIBC > 400 µg/dL y %ST < 16%<sup>14</sup>.

#### Estado de Zinc

Se determinó zinc sérico mediante la técnica de espectrometría de absorción atómica (Spectr AA20, Victoria, Australia), con atomizador en flama aire-acetileno (técnica 999.11, AOAC, 2000), con registros de lectura a una longitud de onda de 214 nm y con lámpara de zinc de cátodo hueco. El suero se diluyó (1:5) con un detergente tensoactivo no iónico [ $C_{12}H_{26}O(OCH_2CH_2)_{10}$ , Brij® 35 al 0.03%], así mismo los estándares utilizados para la cur-

va de calibración fueron preparados con la misma matriz. Se usó como control una muestra certificada de leche NIST SRM Nonfat Milk 1549 con un intervalo de confianza del 95% y una concentración de  $46,1 \pm 2,2$  µg Zn/mL. Se tomó como referencia el punto de corte para considerar deficiencia de 65 g/dL, de acuerdo al International Zinc Nutrition Consultative Group<sup>15</sup>.

### *Estimación del consumo de leche fortificada Liconsa*

Se registró diariamente el consumo de leche en un formato con la colaboración de la madre. Éste se verificó mediante una visita semanal a cada madre realizando una entrevista acerca de la preparación de la leche. También se registró el peso de la cantidad de leche que cada madre utilizaba para la preparación y se calculó el consumo de la leche en peso (g). En la leche Liconsa<sup>16</sup>, se llevó a cabo un análisis de la composición proximal y medición de hierro y zinc, la cual está fortificada con 11,2 mg/100 g de hierro y 11,5 mg/100 g de zinc.

#### Recordatorio de 24 horas

En el grupo GCLFL, se realizaron 2 entrevistas de recordatorios de 24 horas no consecutivos, al inicio y final del estudio con un intervalo mínimo de tres semanas<sup>17</sup>. La entrevista se llevó a cabo con la madre o encargada de la alimentación del niño y quien describió los alimentos consumidos por él y la forma de preparación de los mismos. Los datos obtenidos se codificaron y analizaron individualmente en un programa de computadora: ESHA Food Processor II, versión 2007, el cual contiene las tablas de composición de alimentos de la población norteamericana y además alimentos regionales analizados en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD) para tablas de composición de alimentos de la población Sonorense<sup>18,19</sup>.

### *Análisis estadístico*

Se realizó estadística descriptiva de los datos, así como prueba de *t-student* pareada o en su caso un ANCOVA para evaluar la variación entre los dos períodos de las variables continuas y pruebas de  $\chi^2$  para probar la diferencia entre las proporciones de niños por abajo o arriba de los puntos de corte de riesgo antropométrico y bioquímico. Todos los análisis se realizaron con el programa NCSS (ver. 2002).

## **Resultados**

### *Evaluación antropométrica y de composición corporal*

Las características físicas de los niños del estudio se muestran en el Cuadro 1. No se encontró ninguna dife-



rencia entre los grupos al iniciar el estudio. En el Cuadro 2 se muestran los indicadores antropométricos de los grupos, al inicio y al final del estudio. Se observó un cambio significativo para el indicador Z P/E en ambos grupos de estudio entre las fases inicial y final. Al iniciar el estudio, uno de los niños del GCLFL presentó desnutrición crónica (T/E= -3.24) y 9 desnutrición leve a moderada (Z de -1 a -2.99).

No se encontró diferencia ( $p > 0,05$ ) entre las fases inicial y final en el GR con respecto a los indicadores antropométricos y los valores de composición corporal. Por el contrario, en el grupo GCLFL se observó diferencia en la composición corporal (masa grasa) entre las fases ( $p = 0,0002$ ).

### *Evaluación del estado bioquímico de hierro y zinc*

En el Cuadro 3 se muestran los valores promedio de los indicadores del estado de hierro y zinc. Todos se encontraron dentro de los rangos normales durante el estudio.

En el grupo GCLFL el valor de hemoglobina se incrementó significativamente en 1.13 g/dL ( $p < 0,01$ ). La prevalencia de anemia disminuyó en el período del estudio de 5,5% a 1,8% aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los niveles de ferritina presentaron una mejoría y se detectó un incremento de 5,8 µg/L ( $p < 0,05$ ). Al iniciar el estudio 27,7% de los participantes presentó deficiencia en la reserva de hierro (ferritina  $< 12$  µg/L) disminuyendo a 5,5% al finalizar ( $p < 0,05$ ); solo un niño (2%) presentó además eritropoyesis deficiente<sup>20</sup> (deficiencia de hierro sin anemia con valores de ferritina  $< 12$  µg/L y % ST  $< 16\%$ ) y al final del período de estudio se normalizó. Con respecto al GR, se encontró que el 17,4% de los niños presentaron deficiencia de hierro y al finalizar este se redujo a 13% ( $p > 0,05$ ) aunque no fue significativo.

Por otro lado en el GCLFL, el zinc sérico aumentó en 45,2 µg/dL ( $p < 0,001$ ). Al inicio la prevalencia de deficiencia de zinc sérico se presentó en el 10,4% de la muestra; al finalizar el estudio ningún niño presentó deficiencia de este micronutriente. En el grupo GR no se observó deficiencia de zinc sérico ( $p > 0,05$ ).

### *Consumo de hierro y zinc y composición proximal de leche Liconsa*

El consumo promedio de leche Liconsa en los niños del estudio fue de  $22,7 \pm 14,5$  g/día (190 mL/d), mientras que en el grupo de referencia el consumo de leche entera de vaca fue de 232 mL/d. Considerando los valores de composición e ingestión promedio de leche, se estimó el aporte de macronutrientes, hierro y zinc tanto de la leche fortificada Liconsa como de leche entera fluida comercial (Cuadro 4). El aporte de hierro y zinc proveniente de la leche Liconsa fue de 2,54 y 2,61 mg/d, respectivamente. El análisis de la composición

proximal (base húmeda, g/100 g) de la leche fortificada Liconsa mostró un contenido de 25,3% de proteína, 24,7% de grasa, 42,7% de carbohidratos; así mismo un aporte de hierro de 11,2 mg/100g y de zinc 11,5 mg/100 g. La ingestión promedio de hierro proveniente de la dieta fue de  $9,2 \pm 3,4$  mg/d de hierro y  $6,9 \pm 3$  mg/d de zinc.

Al inicio del estudio la leche fluida comercial ocupaba el lugar número 20 entre los alimentos aportadores de hierro y el cuarto entre los aportadores de zinc. Al finalizar el estudio la leche fortificada Liconsa representó la segunda fuente de hierro y la primera de zinc en la dieta del GCLFL (que aportó 2.5 mg tanto de hierro como de zinc).

### **Discusión**

La OMS define como aceptable el estado nutricional de una población cuando la prevalencia de desnutrición moderada a severa es  $< 5\%$  y la media de puntaje Z T/E  $> -0,23$ . En base a esta definición nuestros resultados mostraron que al inicio del estudio los niños presentaron un estado nutricional aceptable ya que la prevalencia de desnutrición moderada a severa ( $< -2$  T/E) fue de 2,6% (rango: -0,13-0,53). Esta prevalencia está por debajo de la reportada en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012<sup>6</sup> que es del 13,6% a nivel nacional. En relación a los criterios de clasificación de desnutrición (Z  $< -1$ ) según la NOM-008-SSA2-1993<sup>21</sup>, al finalizar el período del estudio, el estado nutricional de la población mejoró ya que el indicador de crecimiento Z peso/edad mostró un incremento significativo, disminuyendo el porcentaje de niños con Z  $< -1$  para peso/edad de 16,6 a 11,1%; en el caso de Z talla/edad se observó una tendencia a disminuir ( $p > 0,05$ ). Esto puede ser debido a que el período del estudio fue corto para observar cambios en este indicador.

No se encontró diferencia significativa en los indicadores de crecimiento entre los grupos al inicio y final del período de estudio ( $p > 0,05$ ). Con respecto a la composición corporal, el GCLFL presentó diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en este período; sin embargo, no se puede afirmar que dicho cambio se debió al consumo de la leche Liconsa ya que los niños tuvieron vida libre durante el estudio y no se controló la dieta.

Con respecto a la prevalencia de anemia (5,5%) encontrada, ésta fue baja comparándola con los resultados de la ENSANUT 2006 en donde los resultados mostraron una prevalencia para Sonora de 30,9% para niños menores de 5 años. Por otro lado, la reciente ENSANUT 2012 reporta a nivel nacional una prevalencia de 23,3% de anemia en prescolares y para la región norte 11,6% en edades de 48 a 59 meses<sup>22</sup>. Los resultados encontrados en este estudio son similares a los reportados en estudios previos realizados en Sonora por Grijalva y cols. (1997)<sup>23</sup> donde la prevalencia de anemia fue de 8% en niños prescolares de zonas rurales y en el estudio realizado por Valencia y cols., (1995 y

1999)<sup>24, 25</sup> la prevalencia de anemia fue de 12,8% en niños escolares y 6,7% en preescolares. Cabe mencionar que el porcentaje de anemia hacia el final del este estudio fue de 1,8% ( $p > 0.05$ ).

Además de la disminución de la prevalencia de anemia hubo un aumento significativo en los niveles de hemoglobina (1,13 g/dL), ferritina (5,83 µg/dL) y zinc sérico (45,2 µg/dL), a diferencia de estudios previos en donde solo se ha evaluado hemoglobina como es el caso de la evaluación realizada al consumo de la papilla distribuida en Perú por el Fondo Nacional de Desarrollo y Compensación Social<sup>26</sup>.

El estudio realizado por Maulen y col.<sup>27</sup> en México, mostró el impacto del consumo de una leche entera adicionada con vitaminas y minerales, en donde los resultados reflejaron cambios significativos en los niveles de hemoglobina (0,64 g/dL) y disminución en la prevalencia de anemia (18%). Aunque son resultados interesantes, no se evaluó el impacto en los indicadores de ferritina ni de zinc. En nuestro estudio casi se duplica dicho incremento en los niveles de hemoglobina.

Por otro lado, en México se han realizado evaluaciones a diferentes programas sociales a través del tiempo. Uno de ellos es el Programa de Educación, Salud y Alimentación, (posteriormente denominado “Oportunidades”), donde los resultados de dichas evaluaciones han mostrado una disminución en la prevalencia de anemia, aunque no se presentó ningún cambio significativo en el estado nutricional de hierro, y no se presentaron datos de zinc<sup>28,29</sup>. Cabe mencionar aquí que según datos de la ENSANUT 2006, la prevalencia de deficiencia de zinc en niños de 3-4 años fue de 27,5%<sup>30</sup>.

El Instituto Nacional de Salud Pública, realizó una evaluación del consumo de la leche fortificada Liconsa en donde los resultados mostraron que disminuyó la prevalencia de anemia y aumentaron los niveles de ferritina sérica, sin embargo, no muestran cuál fue el impacto en el estado nutricional de zinc<sup>31</sup>. Villalpando y cols. (2006), reportaron un estudio en infantes que consumieron una leche fortificada con gluconato ferroso y óxido de zinc y observaron una mejoría en el estado de hierro<sup>32</sup>.

En este estudio se encontró una prevalencia deficiencia de zinc del 6% y al igual que la de anemia es muy baja en comparación con la reportada a nivel nacional según resultados de la ENN de 1999<sup>33</sup> (deficiencia de zinc de 32,9% para niños de 3 a 4 años y 21,4% para niños de 5 a 6 años). En los datos reportados por la ENSANUT, 2006<sup>30</sup>, por otro lado, no se cuenta con referencia sobre la deficiencia de este elemento a nivel regional. Asimismo, se tiene poca información a nivel mundial sobre estudios en los que se ha evaluado el impacto en el estado nutricional de zinc en programas de fortificación.

Al comparar los resultados de los indicadores bioquímicos de los niños que no consumieron la leche Liconsa y los que si la consumieron, se encontró diferencia significativa en los niveles de hemoglobina, ferritina y zinc en suero. Por ello, se puede inferir que el

consumo de la leche fortificada Liconsa influyó en los niveles de hemoglobina, ferritina y zinc sérico, aun cuando no se consumió en las cantidades sugeridas por el proveedor, el cual recomienda la ingestión de 60 g/d de leche en polvo (2 vasos de leche) y que aportarían la cantidad de 6,6 mg/d de hierro y zinc. Es recomendable que las promotoras del programa de leche Liconsa enfatizaran el beneficio de este producto para los consumidores.

Al comparar el consumo de la leche comercial con la leche Liconsa se observó que la leche Liconsa es una mejor fuente de hierro y zinc, y con ello se aumenta la ingesta de estos dos elementos.

## Agradecimientos

A Liconsa S.A. de C.V. por el apoyo para la realización de este estudio, así como a su personal y promotoras que colaboraron durante el trabajo de campo.

## Referencias

1. Black RE. Zinc Deficiency, Infectious Disease and Mortality in the Developing World. *The Journal of Nutrition* 2003; 133: 1485S-1489S.
2. Bryan J, Osendarp S, Hughes D, Calvaresi E, Baghurst K, van Klinken J-W. Nutrients for Cognitive Development in School-aged Children. *Nutrition Reviews* 2004; 62: 295-306.
3. Darnton-Hill I, Nalubola R. Fortification strategies to meet micronutrient needs: successes and failures. *Proceedings of the Nutrition Society* 2002; 61: 231-41.
4. WHO. Estimating appropriate levels of vitamins and minerals for food fortification programmes: The WHO Intake Monitoring, Assessment and Planning Program (IMAPP): meeting report Geneva: World Health Organization, (<http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9789241599603.pdf>, accesado el 22 de abril del 2013); 2010.
5. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht J, Shamah T, Villalpando S. Improving nutrition in Mexico: the use of research for decision-making in nutrition policies and programs. In: Freire WB, ed. Nutrition and an active life from knowledge to action. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2005.
6. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A C-NL, Romero-Martínez M, M. H-Á. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2012.
7. Liconsa SA. Abasto Social de Leche en México (<http://www.liconsa.gob.mx/programa-de-abasto-social/abasto-social-de-leche-en-mexico/>). México: Secretaría de Desarrollo Social; 2012.
8. Jelliffe TDB, Jelliffe EFP. Community Nutritional Assessment: With Special Reference to Less Technically Developed Countries. Oxford University Press; 1989.
9. WHO. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. WHO. AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>; 2009.
11. Schaeffer F, Georgi M, Zieger A, Schaerer K. Usefulness of bioelectric impedance and skinfold measurements in predicting fat-free mass derived from total body potassium in children *Pediatric Research* 1994; 35: 617-24.

12. von Schenck H, Falkensson M, Lundberg B. Evaluation of "HemoCue," a new device for determining hemoglobin. *Clinical Chemistry* 1986; 32: 526-9.
13. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders Co.; 2001.
14. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
15. de Benoist B, Darnton HI, Davidsson L, Fontaine O, Hotz C. Conclusions of the joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG interagency meeting on zinc status indicators. *Food Nutr Bull* 2007; 28: S480-S484.
16. AOAC. Official Methods of Analysis. 18th ed.; AOAC International: 2005. Gaithersburg, MD, USA: AOAC International; 2005.
17. Sanjur D, Rodríguez M. Evaluación de la ingesta dietaria: aspectos selectos en la colección y el análisis de datos. Ithaca, NY: College of Human Ecology. Cornell University; 1997.
18. ESHA. Food Processor II Program. ESHA Research Editor EUA. 2007.
19. Grijalva M, Caire G, Sánchez A, Valencia M. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 1995; 45: 145-50.
20. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of infancy and childhood. 4a. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. pp. 413-450.
21. Secretaría-de-Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA2-1993, Control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. In: Diario-Oficial-de-la-Federación, ed. México: Gobierno Federal; 1994.
22. Villalpando-Hernández S. Anemia, deficiencia de ferritina, folatos y vitamina B12 (<http://www.congisp2013.org/programa/presentaciones/Salvador%20Villalpando%20-%20Presentacion%20micronutrininosCongreso.pdf>). In: Instituto-Nacional-de-Salud-Pública, ed. Cuenavaca, Mor.: 15 Congreso de Investigación en Salud Pública; 2013.
23. Grijalva MI, Valencia ME, Ortega MI, Vera A. Evaluación de un programa de desayunos escolares en zonas rurales del estado de Sonora. Hermosillo, Sonora: Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.; 1997.
24. Valencia ME, Astiazaran H, Esparza J, González L, Grijalva MI, Cervera A, Zazueta P. Vitamin A deficiency and low prevalence of anemia in Yaqui Indian children in Northwest Mexico. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999; 45: 747-5-57.
25. Valencia ME, Wong P, Gonzalez L, Esparza J. Evaluación y diagnóstico del estado de nutrición de la tribu Yaqui, Reporte técnico. Hermosillo, Sonora: Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.; 1995.
26. López G. Experience with complementary feeding in the FONCODES project. *Food and Nutrition Bulletin* 2000; 21: 43-8.
27. Maulen-Radovan I, Villagómez S, Soler E, Villicaña R, Hernández-Ronquillo L, Rosado JL. Impacto nutricional del consumo de una leche entera adicionada con vitaminas y minerales en niños. *Salud Pública de México* 1999; 41: 389-96.
28. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht J, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (progres) on rates of growth and anemia in infants and young children: A randomized effectiveness study. *JAMA* 2004; 291: 2563-70.
29. Pérez-Expósito AB, Villalpando S, Rivera JA, Griffin IJ, Abrams SA. Ferrous Sulfate Is More Bioavailable among Preschoolers than Other Forms of Iron in a Milk-Based Weaning Food Distributed by PROGRESA, a National Program in Mexico. *The Journal of Nutrition* 2005; 135: 64-9.
30. Morales-Ruán MC, Villalpando S, García-Guerra A, Shamah-Levy T, Robledo-Pérez R, Ávila-Arcos MA, Rivera JA. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years. *Salud Pública de México*; 54: 125-34.
31. Rivera JA, Shamah T, Villalpando S, Monterrubio E. Effectiveness of a large-scale iron-fortified milk distribution program on anemia and iron deficiency in low-income young children in Mexico. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 91: 431-9.
32. Villalpando S, Shamah T, Rivera JA, Lara Y, Monterrubio E. Fortifying Milk with Ferrous Gluconate and Zinc Oxide in a Public Nutrition Program Reduced the Prevalence of Anemia in Toddlers. *The Journal of Nutrition* 2006; 136: 2633-7.
33. Villalpando S, Shamah-Levy T, Ramírez-Silva CI, Mejía-Rodríguez F, Rivera JA. Prevalence of anemia in children 1 to 12 years of age: results from a nationwide probabilistic survey in Mexico. *Salud Pública de México* 2003; 45: 490-8.



Original / *Pediatría*

## Sociodemographic and dietary profile of 4,471 childbearing-age women planning a pregnancy

Marta Cuervo<sup>1,3</sup>, Leticia Goni<sup>1</sup>, Susana Santiago<sup>1</sup>, Itziar Zazpe<sup>1,3</sup>, Aquilino García<sup>2</sup> and J. Alfredo Martínez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition, Food Sciences and Physiology. University of Navarra. Pamplona. Spain. <sup>2</sup>Spanish Pharmacists Council. Madrid. Spain. <sup>3</sup>CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto de Salud Carlos III. Spain.

### Abstract

**Background:** The maintenance of healthy lifestyles is of great importance to prevent pregnancy-related diseases at early stages. For this reason, the knowledge of the overall wellbeing of women at childbearing-age is necessary to provide appropriate advice to maintain or improve the nutritional status. The aim of this research was to assess the lifestyles of childbearing-age women planning a pregnancy and to examine the difference between primiparae and multiparae women on these lifestyles.

**Methods:** This cross-sectional survey involved 4,471 Spanish women at childbearing-age that were planning a pregnancy. Information was collected through a questionnaire by community health professionals.

**Results:** The profile of childbearing-age recruited women planning a pregnancy were in her early thirties ( $31.4 \pm 4.8$  years) and 72.5% were seeking for her first baby. They had a good self-perception of their nutritional and health status and followed a balanced diet. Interestingly, primiparae women had lower risk of health complications but they were greater consumers of tobacco and alcohol ( $p < 0.001$ ), and consumed less fortified milk, iodine and iron supplements than multiparae women. Additionally, the examined population showed a more sedentary pattern in primiparae women as compared to the remaining group concerning hours/day lying, sitting and standing.

**Conclusion:** Differences between both preconceptional conditions (primiparae and multiparae women) bring a great opportunity to promote healthy habits among childbearing-aged women, according to the personal profile, in order to prevent burdens in future pregnancies underlying modifiable or preventable factors.

(Nutr Hosp. 2014;29:337-343)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7082

Key words: *Preconception. Parity. Lifestyles. Food habits.*

### PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO Y DIETÉTICO DE 4.471 MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE PLANEAN UN EMBARAZO

#### Resumen

**Introducción:** El mantenimiento de unos adecuados estilos de vida, es de gran importancia para la prevención de enfermedades relacionadas con el embarazo durante las primeras etapas. Por ello, es necesario conocer el estado de salud general de las mujeres en edad fértil, y poder proporcionar un asesoramiento adecuado con el objetivo de mantener o mejorar su estado nutricional. El objetivo de este estudio fue evaluar los estilos de vida de las mujeres en edad fértil que planean un embarazo y estudiar las diferencias entre mujeres primíparas y multíparas en dichos estilos de vida.

**Métodos:** Este estudio transversal incluyó un total de 4.471 mujeres españolas en edad fértil que está planeando un embarazo. La información se recogió, a través de un cuestionario, por profesionales de oficinas de farmacia.

**Resultados:** El perfil de las mujeres reclutadas en edad fértil que planean un embarazo fue de poco más de treinta años ( $31,4 \pm 4,8$  años) y el 72,5% estaba buscando a su primer bebé. Ellas tenían una buena percepción tanto de su estado nutricional como de salud, y una dieta equilibrada pero con algunos hábitos no saludables. Cabe destacar que las mujeres primíparas presentaban menor riesgo de complicaciones relacionadas con salud pero eran mayores consumidoras de tabaco y alcohol, y menos consumidoras de leche fortificada, yodo y suplementos de hierro ( $p < 0,05$ ), que las mujeres multíparas. Además, la población examinada mostró un patrón más sedentario en las mujeres primíparas en comparación con las mujeres multíparas, relativo a las horas / día tumbada, sentada y de pie.

**Conclusión:** Las diferencias entre ambos grupos (primíparas y multíparas) ofrecen una gran oportunidad para promover hábitos saludables entre las mujeres en edad fértil, de acuerdo con el perfil de paridad, con el objetivo de prevenir estilos de vida no adecuados en embarazos futuros.

(Nutr Hosp. 2014;29:337-343)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7082

Palabras clave: *Preconcepcional. Paridad. Estilos de vida. Hábitos alimentarios.*

**Correspondencia:** J. Alfredo Martínez.

Department of Nutrition, Food Sciences and Physiology.  
University of Navarra.  
irunlarrea, 1.

31008 Pamplona. Navarra. Spain.

E-mail: jalfmtz@unav.es

Recibido: 26-X-2013.

Aceptado: 12-XI-2013.



## Introduction

There is a lot of information available about the most suitable type of feeding regarding the stages of pregnancy and lactation<sup>1</sup>, but it is not so easy to find feeding advice specifically aimed at women who are planning a pregnancy. However, it is assumed that an adequate nutritional status prior to and around conception period is of great importance for the later stages of pregnancy and birth outcomes<sup>2</sup>. Formation of most organs and important maternal changes occurs between the third and the seventh week after the last menstrual period, when the woman is not yet aware of being pregnant, and several teratogenic effects may happen during this time<sup>3</sup>. In addition, it has been reported that well-nourished women require an extra amount of energy to cope with the new demands at the beginning of a pregnancy<sup>4</sup>. For these reasons, nutritional care from the preconception period seems a good strategy to prevent malnutrition in early pregnancy.

However, there are still no specific and definitive nutritional recommendations for the preconceptional period, so that it is generally assumed that the general references for women of childbearing-age in the different age groups can be used for women seeking a pregnancy. Moreover, even these guidelines, including those specific to the different stages of pregnancy and lactation, differ from country to country and depend on the board/organism/institution that design them<sup>5</sup>.

Although human studies are scarce and conclusive evidence is provided solely for periconceptional folate and prevention of Neural Tube Defects (NTDs), the overall data indicate that other micronutrients may affect fertility, embryogenesis and placentation, while the prophylactic use of them may be useful in preventing several adverse pregnancy outcomes<sup>6,7</sup>. All vitamins, minerals and other nutrients can be found in food, but some higher physiological demands at early pregnancy may require supplementation, due to the difficulty in obtaining the extra nutrients needed. In that context, folic acid dietary levels can be increased by consuming folate rich foods, fortified foods or through supplementation. Adequate dietary levels of vitamin A are needed for reproduction and good fetal growth<sup>8</sup>. However, very high doses of vitamin A could be teratogenic, although it is difficult to reach excessive intakes consuming only foods. Vitamin D deficiency may predispose to a multitude of diseases not only related to fetal growth and bone metabolism, but also including diseases of the fetal immune system<sup>9</sup>. During pregnancy, fetal calcium needs are covered by sources from the mother, so maternal calcium levels prior to pregnancy should often be replenished, conjointly with an adequate level of vitamin D to facilitate calcium absorption<sup>10</sup>. Maternal anaemia is associated with premature birth and intrauterine growth restriction<sup>11</sup>. Furthermore, a good iodine status in the preconception period could prevent from cognitive impairment, permanent mental retardation and cretinism<sup>8</sup>. There is an increase in requirements for other

nutrients including vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> and C, and minerals such as phosphorus, magnesium and zinc, and some essential fatty acids during pregnancy<sup>12</sup>. These nutrients should be monitored in the preconceptional diet by the intake of foods rich or fortified with them<sup>13</sup>. Thus, maternal body stores should be sufficient to meet the beginning of a healthy pregnancy for both the fetus and the mother.

On the other hand, there is controversy whether the use of or exposure to toxic drugs can induce deficiencies in nutritional and fertility status<sup>7,14</sup>. Thus, smoking may increase the turnover of folic acid, vitamin C, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> and beta-carotene, which also decreases bioavailability<sup>7,15</sup>. Moreover, alcohol and some nutrients interact at many levels determining the intake and modifying digestion, absorption and metabolism processes, specially during pregnancy<sup>16</sup>. Also, prenatal alcohol exposure has been associated with fetus impairments and adverse later childhood behavior<sup>17</sup>. Finally, addictive drug use has clear health risks to the health of childbearing-age women and their children with and impact on nutritional status<sup>14</sup>.

For all these reasons, it seems clear that efforts to increase awareness of a healthy lifestyle should be strengthened not only throughout pregnancy, but also prior to pregnancy<sup>6</sup>. Therefore, the two main aims of the present study were to assess the lifestyle habits, including dietary intake, sedentary behavior and drug use of childbearing-age women, who are planning a pregnancy in a large Spanish population sample (n = 4,471), and to analyze the influence of having previous offspring on these lifestyles.

## Methods

### *Participants and recruitment*

This cross-sectional study was carried out for four months ending in March 2010. The study population included women from all regions of Spain, who self-declare that were attempting conception, being the status of childbearing age the only criteria for inclusion. Pregnancy intention was assessed by response to the following question: "Time looking for pregnancy: less than 6 months, between 6 and 11 months or more or equal to 12 months". Volunteers were recruited by community pharmacists, who had contact with women who went into the pharmacy. All the participants were specifically asked if they would be willing to take part in the study. After ensuring that participants have understood the information, only those who voluntarily accepted were enrolled. Participant's voluntary completion of the questionnaire constituted the informed consent, which is in agreement to Declaration of Helsinki<sup>19</sup>. The survey, which involved an observational questionnaire but not intervention, was conducted with the approval of the Spanish Council of Pharmacist and the Board of the Institute of Food



Sciences and Nutrition of the University of Navarra, according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki for anonymous surveys<sup>18,19</sup>. This nutritional program has the recognition of Health Interest Activity by the Spanish Ministry of Health and Social Policy<sup>20</sup>. Additionally the follow-up project, in perimenopausal women, has been approved by the Ethics Committee of Research at the University of Navarra (Ref. 90/2013) and confirms the terms that were applied in this survey.

Health professionals were recruited through the Spanish Pharmacists Council to collect data. All of them received a training session and the “application guide”, a document with basic information about the survey, instructions to formulate every question and a decision tree to interpret the result of the information in each case<sup>21</sup>. Furthermore, a videoconference explaining the study was directly broadcasted to every provincial pharmacist college. Additionally, a website was available for all pharmacists involved in the study to provide materials that assure harmonization among interviewers. This approach has been successfully applied in a previous survey concerning the elderly population<sup>22</sup>.

### *The nutritional survey*

The nutritional status and food habits study of women who were planning a pregnancy was carried out through a questionnaire that included a total of 45 items, grouped into 6 sections: general information, obstetric data, breastfeeding intention (type and duration), unhealthy lifestyles, pathophysiological state and dietary habits<sup>20</sup>. Weight, height and arm circumference were directly measured by the pharmacists. Arm circumference was measured between the acromion process of the humerus and the olecranon process of the ulna, with the arm relaxed alongside the body. Body mass index (BMI) was calculated from measured weight (kg) and height (m), dividing weight by the square of height. Age and physical activity data were obtained through self-declared questions. Physical activity was measured according to the number of hours spent in lying, sitting and moving activities, paying special attention so that the sum of the hours a day were 24 in total.

Information on educational level, obstetric data, breastfeeding intention, self-perception about health status and diet, and unhealthy lifestyles, was obtained from self-declared information, using categories. Snuff consumption included self-declared active or passive exposure. Alcohol and drug use were considered from a minimum consumption, even if it was exceptionally. The question related to special diets referred to the consumption of low calorie, low fat, low carbohydrates or low sodium diets, and any type of vegetarian diets.

Concerning the diet, quantitative information was collected classifying all the basic food into twelve food

groups. The consumption frequency for each food group was collected through the questionnaire, indicating how often each group was consumed daily, weekly, monthly or never. Daily or weekly frequency of food consumption was calculated to know every group approach to meet the recommendations. Quantitative information on the use of supplements, fortified or functional foods was assessed with the baseline questionnaire.

From this questionnaire, anthropometrical variables and questions about physical activity and food habits have been validated<sup>23</sup>. The validation of anthropometrical measurements was assessed comparing the measurements collected by pharmacists and trained research staff<sup>23</sup>. The validity of the physical activity questionnaire was compared with another validated physical activity questionnaire<sup>23,24</sup>. The food frequency questionnaire had demonstrated validity against the food frequency questionnaire of the SUN project “Seguimiento Universidad de Navarra”<sup>23,25</sup>.

### *Data Collection*

The questionnaire was developed online, through a platform located in the website created for the survey (under password), for the pharmacist to enter the information gathered in the face to face interview, and to send the data to the University of Navarra, where data were refined, processed and analyzed in an anonymous and confidential manner. The number of questionnaires received from women planning a pregnancy was 4,666, of which 195 were excluded because of missing values on important variables, so the final sample for the analysis was 4,471.

### *Data Analysis*

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows XP (Chicago, version 15.0). Means and standard deviations were used such as descriptive statistics. Student t tests were performed to compare means for age, weight, height, BMI, arm circumference, physical activity and food habits between childless women and those with one or more children.

Frequencies and  $\chi^2$  tests were applied to compare different proportions of global, health, toxic habits and other food variables between both groups. All P values presented are two-tailed and the statistical significance was defined at  $P < 0.05$ .

## **Results**

Of the 4,471 Spanish women seeking a pregnancy in the study sample, 72.5% did not have offspring yet (primiparae women) versus 27.5% who already had at

least one child (multiparae women). Baseline values concerning age and anthropometrical measurements of weight, height and arm circumference are reported (Table I). The average age of women seeking pregnancy was  $31.4 \pm 4.8$  years ( $30.5 \pm 4.7$  primiparae,  $33.9 \pm 4.2$  multiparae). Primiparae women showed lower values for weight ( $61.0 \pm 9.5$  vs  $62.4 \pm 9.8$  kg) and arm circumference ( $27.4 \pm 5.8$  vs  $27.9 \pm 6.1$  cm).

The collected information about the previous use of contraceptives, health status and other related nutritional issues is also reported (Table I). As expected, previous miscarriage prevalence was lower in primiparae women as compared to multiparae ones. Also, some statistical differences were identified for the period of time seeking to be pregnant, educational level and a good self-perception of the health status in those two groups (Table I).

According to the available information, the analysis of some lifestyle features also revealed that multiparae women smoked less (37.9% vs 45.9%), took fewer alcohol beverages and spirits (38.3% vs 53.1%), were more likely to follow a special diet (18.2% vs 15.5%) and evidenced more active patterns than those with no previous pregnancies (Table II).

Dietary information about food consumption (Table III) found no statistical differences concerning dairy products, salads/vegetables, fresh fruits, bread, rice/pasta/potatoes, nuts, legumes, fish, eggs, meat, sausages and buns/pastries intake between both preconceptional conditions. However, multiparae women took more care about the consumption of enriched or fortified foods such as milk (23.3% vs 20.3%), iodine or iodined salt (29.9% vs 24.7%) or iron supplements (18.1% vs 15.2%) than primiparae women (Table IV).

## Discussion

The results obtained in this research from 4,471 women of childbearing-age, who were seeking a pregnancy have allowed us to characterize sociodemographic features, weight status, eating habits and lifestyle of this population group, whose data come from a national survey.

The mean age of the Spanish woman seeking a pregnancy obtained in this observational study was 31.4 years old, which agrees with data from the Spanish National Institute of Statistics (INE) that point out that

**Table I**  
Baseline characteristics of the 4,471 women at childbearing-age depending on the offspring status

|                                                                    | All<br>(n = 4,471)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | Planning 1 <sup>st</sup><br>pregnancy<br>(n = 3,240)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | Planning 2 <sup>nd</sup> or more<br>pregnancies<br>(n = 1,231)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | p       |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Age (years) <sup>a</sup>                                           | 31.4 $\pm$ 4.8                               | 30.5 $\pm$ 4.7                                                                 | 33.9 $\pm$ 4.2                                                                           | < 0.001 |
| Weight (kg) <sup>a</sup>                                           | 61.4 $\pm$ 9.6                               | 61.0 $\pm$ 9.5                                                                 | 62.4 $\pm$ 9.8                                                                           | < 0.001 |
| Height (cm) <sup>a</sup>                                           | 164.0 $\pm$ 6.1                              | 164.0 $\pm$ 6.0                                                                | 164.0 $\pm$ 6.4                                                                          | 0.811   |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>                  | 22.9 $\pm$ 3.9                               | 22.8 $\pm$ 3.8                                                                 | 23.3 $\pm$ 4.0                                                                           | < 0.001 |
| Arm circumference (cm) <sup>a</sup>                                | 27.5 $\pm$ 5.9                               | 27.4 $\pm$ 5.8                                                                 | 27.9 $\pm$ 6.1                                                                           | 0.13    |
| Previous use of contraceptives <sup>b</sup>                        | 2,918 (65.3%)                                | 2,114 (65.2%)                                                                  | 804 (65.3%)                                                                              | 0.967   |
| >6 months looking for a pregnancy <sup>b</sup>                     | 1,815 (40.6%)                                | 1,279 (39.5%)                                                                  | 536 (43.5%)                                                                              | 0.013   |
| Higher education (university degree) <sup>b</sup>                  | 2,286 (51.1%)                                | 1,712 (52.8%)                                                                  | 574 (46.6%)                                                                              | < 0.001 |
| Self-perception health status good or very good <sup>b</sup>       | 3,833 (85.7%)                                | 2,808 (86.7%)                                                                  | 1,025 (83.3%)                                                                            | 0.004   |
| Self-perception nutritional balance good or very good <sup>b</sup> | 3,638 (81.4%)                                | 2,656 (82.0%)                                                                  | 982 (79.8%)                                                                              | 0.091   |
| Previous miscarriage <sup>b</sup>                                  | 719 (16.1%)                                  | 371 (11.5%)                                                                    | 348 (28.3%)                                                                              | < 0.001 |

**Table II**  
Lifestyle variables and frequency distribution depending on the offspring status

|                                                 | All<br>(n = 4,471)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | Planning 1 <sup>st</sup><br>pregnancy<br>(n = 3,240)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | Planning 2 <sup>nd</sup> or more<br>pregnancies<br>(n = 1,231)<br>Mean $\pm$ SD or n (%) | p       |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Current smokers <sup>a</sup>                    | 1,953 (43.7%)                                | 1,487 (45.9%)                                                                  | 466 (37.9%)                                                                              | < 0.001 |
| Frequent alcohol consumption <sup>a</sup>       | 2,191 (49.0%)                                | 1,719 (53.1%)                                                                  | 472 (38.3%)                                                                              | < 0.001 |
| Declared illicit drugs consumption <sup>a</sup> | 141 (3.2%)                                   | 107 (3.3%)                                                                     | 34 (2.8%)                                                                                | 0.356   |
| Special diet <sup>a</sup>                       | 725 (16.2%)                                  | 501 (15.5%)                                                                    | 224 (18.2%)                                                                              | 0.027   |
| Hours/day lying <sup>b</sup>                    | 8.52 $\pm$ 1.3                               | 8.56 $\pm$ 1.3                                                                 | 8.40 $\pm$ 1.3                                                                           | < 0.001 |
| Hours/day sitting <sup>b</sup>                  | 6.34 $\pm$ 2.6                               | 6.46 $\pm$ 2.6                                                                 | 6.03 $\pm$ 2.6                                                                           | < 0.001 |
| Hours/day standing or moving <sup>b</sup>       | 9.14 $\pm$ 2.8                               | 8.98 $\pm$ 2.8                                                                 | 9.57 $\pm$ 2.9                                                                           | < 0.001 |

**Table III**  
*Descriptive of food consumption depending on the offspring status*

|                                    | All<br>( <i>n</i> = 4,471)<br>Mean ± SD | Planning 1 <sup>st</sup><br>pregnancy<br>( <i>n</i> = 3,240)<br>Mean ± SD | Planning 2 <sup>nd</sup> or more<br>pregnancies<br>( <i>n</i> = 1,231)<br>Mean ± SD | <i>p</i> |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Dairy products <sup>a</sup>        | 2.0 ± 1.2                               | 2.0 ± 1.2                                                                 | 2.0 ± 1.2                                                                           | 0.375    |
| Salads/ vegetables <sup>a</sup>    | 1.2 ± 1.0                               | 1.2 ± 1.0                                                                 | 1.2 ± 1.1                                                                           | 0.250    |
| Fresh fruit <sup>a</sup>           | 1.8 ± 1.3                               | 1.8 ± 1.3                                                                 | 1.8 ± 1.3                                                                           | 0.988    |
| Bread <sup>a</sup>                 | 1.7 ± 1.2                               | 1.7 ± 1.2                                                                 | 1.7 ± 1.2                                                                           | 0.861    |
| Rice/ pasta/ potatoes <sup>a</sup> | 0.7 ± 0.7                               | 0.7 ± 0.7                                                                 | 0.7 ± 0.7                                                                           | 0.387    |
| Nuts <sup>b</sup>                  | 2.0 ± 3.9                               | 2.1 ± 4.0                                                                 | 2.0 ± 3.5                                                                           | 0.593    |
| Legumes <sup>b</sup>               | 2.4 ± 3.5                               | 2.4 ± 3.6                                                                 | 2.5 ± 3.2                                                                           | 0.260    |
| Fish <sup>b</sup>                  | 3.1 ± 3.5                               | 3.1 ± 3.5                                                                 | 3.2 ± 3.6                                                                           | 0.623    |
| Eggs <sup>b</sup>                  | 2.7 ± 2.2                               | 2.7 ± 2.3                                                                 | 2.7 ± 1.9                                                                           | 0.990    |
| Meat <sup>b</sup>                  | 4.2 ± 4.0                               | 4.2 ± 4.0                                                                 | 4.4 ± 4.2                                                                           | 0.215    |
| Sausage <sup>b</sup>               | 3.4 ± 4.0                               | 3.4 ± 4.3                                                                 | 3.3 ± 3.4                                                                           | 0.537    |
| Buns/ pastries <sup>b</sup>        | 3.1 ± 6.1                               | 3.1 ± 6.4                                                                 | 3.1 ± 5.2                                                                           | 0.998    |

<sup>a</sup>Daily consumption. <sup>b</sup>Weekly consumption.

**Table IV**  
*Percentage of participants who consume fortified foods, nutritional supplements and condiments depending on the offspring status*

|                                      | All<br>( <i>n</i> = 4,471)<br><i>n</i> (%) | Planning 1 <sup>st</sup><br>pregnancy<br>( <i>n</i> = 3,240)<br><i>n</i> (%) | Planning 2 <sup>nd</sup> or more<br>pregnancies<br>( <i>n</i> = 1,231)<br><i>n</i> (%) | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Fortified milk                       | 945 (21.1%)                                | 2,582 (20.3%)                                                                | 287 (23.3%)                                                                            | 0.028    |
| Fiber / prebiotics                   | 574 (12.8%)                                | 426 (13.1%)                                                                  | 148 (12.0%)                                                                            | 0.315    |
| Probiotics                           | 272 (6.1%)                                 | 203 (6.3%)                                                                   | 69 (5.6%)                                                                              | 0.409    |
| Iodine / iodized salt                | 1,167 (26.0%)                              | 799 (24.7%)                                                                  | 368 (29.9%)                                                                            | <0.001   |
| Folic acid / vitamin B <sub>12</sub> | 2,185 (48.9%)                              | 1,558 (48.1%)                                                                | 627 (50.9%)                                                                            | 0.089    |
| Iron supplements                     | 715 (16.0%)                                | 492 (15.2%)                                                                  | 223 (18.1%)                                                                            | 0.017    |
| Polivitamin / mineral                | 630 (14.1%)                                | 446 (13.8%)                                                                  | 184 (14.9%)                                                                            | 0.310    |
| Olive oil                            | 4,079 (91.2%)                              | 2,945 (90.9%)                                                                | 1,134 (92.1%)                                                                          | 0.196    |
| Sugar, honey or fructose             | 3,287 (74.0%)                              | 2,399 (74.0%)                                                                | 888 (72.1%)                                                                            | 0.197    |

the average age of motherhood has been rising in recent decades to a current age of 31.1 years<sup>26</sup>, which give support to the representativeness of the recruited sample. According to these results, the profile of Spanish women trying to get pregnant is a woman of normal BMI, with a weight and arm circumference in the 60<sup>th</sup> percentile and a height between the 70<sup>th</sup> and 80<sup>th</sup> percentiles, following the criteria established by Ricart et al. for the Spanish population<sup>27</sup>.

Based on the screened profiles of Spanish women who were planning a pregnancy, some interesting differences were found in anthropometric, global, health and lifestyles variables in women, who were looking for their first baby versus those who already had offspring. This information has a great value for the care of preconceptional women and for specific advice depending on the number of gestations. Although BMI and arm circumference variables were in the normal range in both groups<sup>27</sup>, primiparae women had lower figures

than the other group. Taking into account that women, who are overweight or obese at the start of pregnancy is an increased risk for maternal and fetal complications and longer length of hospital stay<sup>28</sup>, it could be hypothesized that in our sample, primiparae women present a minor risk of complications in a possible pregnancy compared with multiparae women, from a nutritional status point of view.

According to the educational level, more than half of the women who were attempting conception had higher education. Thus, women who sought their first baby were also who had the greatest proportion of university studies, despite being younger. This information is consistent to some recent findings in The Netherlands, which suggest that women who have a higher educated have a shorter duration time to pregnancy than those women of lower education<sup>29</sup>. However, other studies suggest a positive association between educational level and nutritional quality of

young women's diet<sup>30</sup>, although this association was not found in our study.

Furthermore, women planning their first pregnancy seemed to show better self-perception of their global health status than those women seeking their second or subsequent pregnancy. However, no statistical differences were found in self-perception of their food habits between groups. This finding is in accordance with the results obtained later concerning the analysis of food habits, where there were no differences between groups in the frequency of consumption of any food groups analyzed. A greater adherence to certain dietary patterns, such as the Mediterranean diet, may improve the fertility of women of childbearing-age compared with a greater adherence to a western-type dietary pattern<sup>31</sup>, but we did not find differences in the dietary intake between the screened groups. Moreover, multiparae women, with a poorer self-perception of their global health status, tried to improve it through a higher intake of fortified milk, iodized salt and iron supplements in comparison with nulliparae women. This dietary strategy was proven effective<sup>13</sup>. This outcome may be due to a positive association between the intake of certain dietary supplements, such as iron supplements, and improving global health parameters, such as tiredness, weakness, headache, breathlessness, dizziness, irritability even fertility in women of childbearing-age<sup>6,32</sup>. Additionally, iodine deficiency has been associated with a decreased fertility rate<sup>33</sup>. Fortified milk is mainly enriched in vitamins A, D, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> (folic acid) or B<sub>12</sub>, minerals such as calcium, magnesium or iron, and in other dietary compounds such as dietary fiber or omega 3 fatty acids. Thus, it was found that daily consumption of 375 µg of folic acid through fortified milk intake increases blood folate and lowers homocysteine concentrations over 12 weeks in women of childbearing-age<sup>34</sup>. Another possible explanation for the higher dietary supplementation among multiparae women than among primiparae ones, may be that the first group are more aware of the importance of good nutrition to reduce the risk of maternal and fetal complications, due to the recommendations received during a previous pregnancy<sup>35</sup>.

On the other hand, the use of drug-toxicant substances was very different between the two groups of women analyzed. The primiparae group had greater consumption of tobacco and alcoholic drinks, two factors that have been related to adverse outcomes in offspring<sup>36</sup>. The use of tobacco has been clearly associated with delay in conception, lower fecundity rate and both primary and secondary infertility<sup>37</sup>, suggesting that perhaps the group of women planning their first pregnancy are less aware on the harms associated to smoking.

Regarding alcohol and addictive drugs consumption, there is no clear evidence that moderate consumption of any of them delayed conception or predisposed to lower rates of fertility<sup>38</sup>. However, this consumption does not appear to be suitable for this population group because they have detrimental effects on fetal develop-

ment and it is unclear from when and in what quantities in the case of alcohol<sup>39</sup>.

Due to the large number of examiners, a possible inter-observer variation was assumed. However, an effort was made to minimize such limitation, providing training to all interviewers on how to administer the survey to participants. Another potential limitation is that the voluntary participation may have resulted in a sample not fully representative due to the origin of the recruitment (pharmacies), although in Spain all population groups have access to the national health system and to free (partial or total) drugs issued in the pharmacy. However, in support of the validity of the investigation, it was carried out in a relatively high number of volunteers. Another limitation is the self-reporting bias of cigarette and illicit drugs consumption. The strength of this study is that the delivered anthropometrical variables and the physical activity and food frequency questionnaires have been validated<sup>23</sup>. Moreover, it provides interesting information to be considered in the design of national nutritional programs to promote health among women of childbearing-age.

## Conclusion

In summary, the present study revealed that the profile of Spanish childbearing-age female planning a pregnancy is a woman in her early thirties, who is seeking her first baby. They have a good self-perception of her nutritional and health status, a balanced diet, and importantly, a consumption of tobacco and alcohol. The results according to have a previous offspring suggest that primiparae women have more toxic habits than multiparae women, and although the results reveal no differences in the food consumption, they consumed less fortified food and dietary supplements (iron / iodine) than the group of women seeking their second or subsequent pregnancy.

## Acknowledgements

All the authors declare that they have no conflict of interests.

This work was supported by the Spanish Pharmacists Council and the University of Navarra.

The authors thank all the pharmacists that participated in the data collection and the women who agreed to participate voluntarily in this study. The authors also wish to thank the CIBERobn/RETICS schedules (Instituto Carlos III) for support this study.

## References

1. Kaiser L, Allen LH, American Dietetic Association. Position of the American dietetic association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (3): 553-61.



2. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD008189.
3. Williamson CS. Nutrition in pregnancy. *Nutr Bull* 2006; 31: 28-59.
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA Journal* 2013; 11 (1).
5. Cuervo M, Corbalan M, Baladia E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C et al. Comparison of dietary reference intakes (DRI) between different countries of the European Union, the United States and the World Health Organization. *Nutr Hosp* 2009; 24(4): 384-414.
6. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (1): 80-95.
7. Keen CL, Clegg MS, Hanna LA, Lanoue L, Rogers JM, Daston GP et al. The plausibility of micronutrient deficiencies being a significant contributing factor to the occurrence of pregnancy complications. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl. 2): 1597S-605S.
8. Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS, Dunlop AL, Long R, Andrist S et al. The clinical content of preconception care: Nutrition and dietary supplements. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6 Suppl. 2): S345-56.
9. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: Results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104 (1): 108-17.
10. Prentice A. Milk intake, calcium and vitamin D in pregnancy and lactation: Effects on maternal, fetal and infant bone in low- and high-income countries. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2011; 67: 1-15.
11. Schumann K, Eittle T, Szegey B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21 (3): 147-68.
12. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española. Barañain: EUNSA; 2010.
13. Berasategi I, Cuervo M, de Las Heras AR, Santiago S, Martinez JA, Astiasaran I et al. The inclusion of functional foods enriched in fibre, calcium, iodine, fat-soluble vitamins and n-3 fatty acids in a conventional diet improves the nutrient profile according to the Spanish reference intake. *Public Health Nutr* 2011; 14 (3): 451-8.
14. Floyd RL, Jack BW, Cefalo R, Atrash H, Mahoney J, Herron A et al. The clinical content of preconception care: Alcohol, tobacco, and illicit drug exposures. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6 Suppl. 2): S333-9.
15. Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: Implications for micronutrient supplementation. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl. 2): 1722S-31S.
16. Weinberg J. Nutritional issues in perinatal alcohol exposure. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6 (4): 261-9.
17. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108 (2): E34.
18. Claudot F, Alla F, Fresson J, Calvez T, Coudane H, Bonaiti-Pellie C. Ethics and observational studies in medical research: Various rules in a common framework. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (4): 1104-8.
19. World Medical Association (WMA). World Medical Association declaration of Helsinki. 64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. 2013.
20. IV plan de educación nutricional en el periodo pre-concepcional, embarazo y lactancia [Internet]. Available from: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/Alimentacion/planeducacionplenufar4.aspx>.
21. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. PLENUFAR IV. educación nutricional en la etapa preconcepcional, embarazo y lactancia. Guía para completar la encuesta nutricional. Madrid. 2010.
22. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. PLENUFAR III. alimentación y salud en las personas mayores. Madrid. 2005.
23. Goni L, Martínez JA, Santiago S, Cuervo M. Validation of a questionnaire to assess the nutritional status and lifestyles in stages of preconception, pregnancy and lactation. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2013; 19 (2): 105.
24. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the nurses' health study and the health professionals' follow-up study. *Public Health Nutr* 2005; 8 (7): 920-7.
25. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22 (3): 512-9.
26. Instituto Nacional de Estadística (INE). Mujeres y hombres en España 2010. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2010.
27. Ricart W, González-Huix F, Conde V. Evaluation of the nutritional status through determination of anthropometric parameters: New charts for the working population of Catalonia. Group for the evaluation of body composition in the population of Catalonia. *Med Clin (Barc)* 1993; 100 (18): 681-91.
28. Abenham HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275 (1): 39-43.
29. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WK, Sauer PJ, Land JA et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy-a Dutch population-based birth-cohort study: The GECKO drenthe study. *Hum Reprod* 2012; 27 (2): 583-93.
30. Robinson SM, Crozier SR, Borland SE, Hammond J, Barker DJ, Eskipip HM. Impact of educational attainment on the quality of young women's diets. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (8): 1174-80.
31. Toledo E, López-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco I, Martínez-González MA et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: A nested case-control study. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1149-53.
32. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (4): 337-42.
33. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4 (1): 107-28.
34. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, Venn BJ. Folic acid fortified milk increases blood folate and lowers homocysteine concentration in women of childbearing age. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14 (2): 173-8.
35. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy* 2012; 2012: 295083.
36. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30 (1): 24-41.
37. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. the Avon longitudinal study of pregnancy and childhood study team. *Fertil Steril* 2000; 74 (4): 725-33.
38. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, La Vecchia C, Benzi G, Fedele L. Alcohol consumption is not related to fertility in Italian women. *BMJ* 1999; 318 (7180): 397.
39. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl.): S1-6.





Original / *Pediatría*

## Efficacy of photographic educational materials for carbohydrate counting training of adolescents with diabetes mellitus

Adriana Servilha Gandolfo<sup>1</sup>, Débora Vasconcelos Bastos<sup>2</sup>, Bruna Abreu Jabur Makluf<sup>3</sup>, Lenyca de Cassya Lopes Neri<sup>4</sup>, Roberta Diaz Savoldelli<sup>5</sup>, Thais Della Manna<sup>6</sup>, Durval Damiani<sup>7</sup>, Alexandre Archanjo Ferraro<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Nutritionist. Nutrition Department. Instituto da Criança/Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP. São Paulo/ SP Brazil. <sup>2</sup>Nutritionist. Federal University of Alfenas. Alfenas/ MG Brazil. <sup>3</sup>Nutritionist, Federal University of Alfenas. Alfenas/ MG Brazil. <sup>4</sup>Nutritionist, Nutrition Department. Instituto da Criança / Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. <sup>5</sup>Pediatric Endocrinology Unit. Instituto da Criança / Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP). São Paulo/ SP Brazil. <sup>6</sup>Attending Physician. Coordinator of the Diabetes Unit. Instituto da Criança / Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. <sup>7</sup>MD. PhD. Chair of the Pediatric Endocrinology and Diabetes Unit. Instituto da Criança / Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. <sup>8</sup>MD. PhD. Professor of the Department of Pediatrics. Instituto da Criança / Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Brazil.

### Abstract

**Background:** Carbohydrate counting (CHC) is acknowledged by the American Diabetes Association (ADA) as an important tool.

**Objective:** To assess the efficacy of photographic educational materials to train adolescents with DM to perform CHC.

**Subjects and methods:** 76 adolescents were randomly divided into two groups of CHC orientation: by means of photographic materials (Photo) or by a list of foods (List). One month afterwards, the participants were contacted via telephone to answer questions on CHC to reinforce the training (Quiz). Two days after taking the quiz, required the participants to visit an experimental kitchen to observe food portions *in natura* and to respond to a questionnaire on the weights in grams or carbohydrate equivalents of these portions. Statistical significance was established at  $p < 0.05$ .

**Results:** 54 adolescents completed the study (79.7% female), with 51.8% allocated to the Photo group and 48.1% to the List group. The mean age was  $13.8 \pm 2.0$  years old, and the mean body mass index (BMI) was  $21.0 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>. The participants had average of  $7.9 \pm 1.5$  years of schooling, while their parents had  $8.0 \pm 3.8$  years. The knowledge of CHC was similar in both groups before the intervention. After the intervention, the Photo group achieved a significantly higher hit difference on the CHC assessment test than the List group (Photo: 2.5 vs List: 1.0;  $p = 0.03$ ).

**Correspondence:** Adriana Servilha Gandolfo.  
Instituto da Criança - HCFMUSP.  
Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 647.  
05403-000 São Paulo.  
Brazil.

E-mail: adriana.gandolfo@hc.fm.usp.br

Recibido: 24-XI-2013.

Aceptado: 8-XII-2013.

### EFICACIA DE MATERIALES EDUCATIVOS FOTOGRAFICOS PARA ENTRENAR A ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS CON EL CONTEO DE CARBOHIDRATOS

#### Resumen

**Antecedentes:** El conteo de carbohidratos (CCH) es reconocido por la Asociación Americana de Diabetes (AAD) como una herramienta importante.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de materiales educativos fotográficos en el entrenamiento de adolescentes con DM para realizar el CCH.

**Sujetos y Métodos:** se distribuyó al azar a 76 adolescentes a dos grupos de orientación de CCH: mediante materiales fotográficos (Foto) o mediante listado de alimentos (Lista). Un mes después, se contactó a los participantes por teléfono para responder a preguntas sobre CCH para reforzar el entrenamiento (Encuesta). Dos días después de la encuesta, se pidió a los participantes que visitaran una cocina experimental para observar las porciones de los alimentos al natural y responder a un cuestionario sobre los pesos en gramos o equivalentes de carbohidratos de estas porciones. Se estableció la significación estadística en un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 54 adolescentes completaron el estudio (79,7 % mujeres), siendo el 51,8 % asignados al grupo Foto y el 48,1 % al grupo Lista. La edad promedio fue de  $13,8 \pm 2,0$  años y el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de  $21,0 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>. Los participantes tenían un promedio de  $7,9 \pm 1,5$  años de escolarización, y sus padres  $8,0 \pm 3,8$  años. EL conocimiento en el CCH fue similar en ambos grupos antes de la intervención. Después de la misma, el grupo Foto consiguió una diferencia significativa en la tasa de aciertos en el test de evaluación del CCH con respecto al grupo Lista (Foto: 2,5 frente a Lista: 1.0;  $p = 0,03$ ).

**Conclusions:** The photographic educational material was more effective in helping adolescents with DM understand and learn to perform carbohydrate counting.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:344-349)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7061**

Key words: *Diet for diabetics. Adolescents. Teaching materials. Photographs.*

## Introduction

Diabetes is a chronic disease requiring treatments that can include nutritional therapy, medication, physical activity, monitoring of serum glucose levels and self-management education<sup>1,2</sup>.

The nutritional recommendations for the healthy population are also appropriate for individuals with type 1 diabetes mellitus (DM). The major difference for the latter group is their need for an insulin regime that is adjusted based on the amount of carbohydrates (CHOs) ingested and lifestyle<sup>3</sup>. Individualized dietary planning and intensive insulin regimes might grant children and adolescents with diabetes more flexibility in dealing with meal schedules, appetite variability and different levels of exercise<sup>3</sup>.

Carbohydrate counting (CHC) requires correlating the amount of carbohydrates ingested with the quantity of insulin needed to absorb that amount<sup>4</sup>. This nutritional strategy seeks to reduce the variations in post-prandial glycemia that result from variations in the type and amount of food ingested<sup>5,6</sup>.

In practice, nutritionists still encounter difficulties in teaching adolescents with diabetes to be aware of the amount of food they ingest and to count their dietary carbohydrates. Therefore, the use of teaching materials that focus on the treatment and control of DM and that employ alternative formats adjusted for each patient is clearly justified.

This study aimed to assess the efficacy of photographic educational materials used to train adolescents with type 1 DM who are subjected to intensive insulin therapy to perform CHC.

## Methods

### *Study design*

This was a randomized clinical trial performed with 76 adolescents with DM at the diabetes outpatient clinic of the Children's Institute of the Clinics Hospital of the University of São Paulo Faculty of Medicine (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP) in São Paulo between January 2008 and February 2010.

To calculate the required sample size, the alpha error probability was set at 0.05, and the study power was set at 90%. The study sample size was established based

**Conclusiones:** el material educativo fotográfico fue más eficaz a la hora de ayudar a los adolescentes con DM a comprender y aprender a realizar el conteo de hidratos de carbono.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:344-349)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7061**

Palabras clave: *Dieta para diabéticos. Adolescentes. Materiales educativos. Fotografías.*

on the hypothesis that the average score would be 10% higher in participants using the photographic learning material.

### *Inclusion criteria*

The inclusion criteria consisted of any adolescent with DM who was subjected to intensive insulin therapy and showed an interest in participating in this study.

### *Exclusion criteria*

The exclusion criteria consisted of adolescents with less than six years of education who were never given training for CHC as a part of their dietary plan or who exhibited delayed neuropsychomotor development. Additionally, those who were diagnosed with diabetes less than one year prior to the study were excluded.

### *Variables*

The following data were collected: sex, age, weight, height, educational level of participants, educational level of their parents, duration of diabetes, number of previous CHC training sessions, duration of training with the tested educational materials, number of hits regarding CHO amounts in food portions in the applied score, value of glycated hemoglobin and the interval of time between training with the educational materials and the performance assessment.

All participants had their weights and heights measured in a medical office by means of a Filizola digital scale with a 200 kg capacity and a Tonelli wall stadiometer, respectively. The AnthroPlus software from the World Health Organization<sup>7</sup> was used to assess the nutritional status of each subject; the measurements were expressed as Z-scores. The nutritional status was classified based on the body mass index (BMI) according to WHO<sup>7</sup> as follows: an adequate weight was defined as a BMI Z-score between -2.0 and +1.0 standard deviations; overweight was defined as a BMI Z-score higher than +1.0 and lower than +2.0 standard deviations; and obesity was defined as a BMI Z-score equal to or higher than +2.0 standard deviations.

The level of glycated hemoglobin was measured pre-intervention by high-performance liquid chromatography (HPLC). According to the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2000 consensus<sup>8</sup>, the metabolic control of adolescents with diabetes is rated “adequate” when the HbA1c level is below 7.5%.

### Clinical trial

Each patient was allocated to a treatment group upon his or her arrival at our outpatient clinic. Paired block randomization was used to ensure that the groups were balanced. The flowchart for the study is shown in figure 1, below:

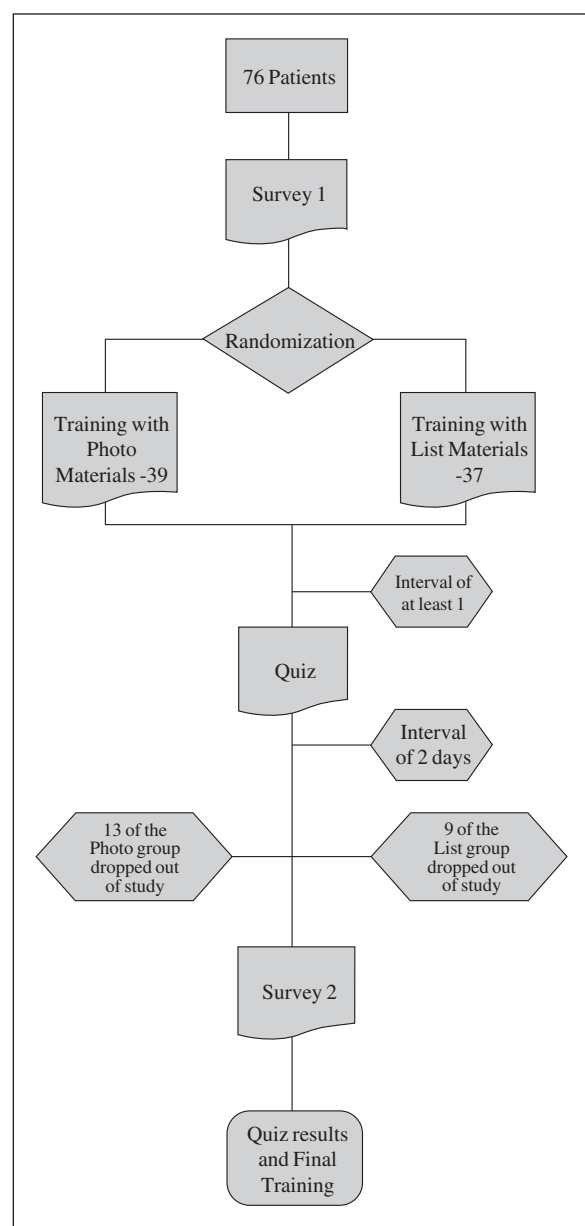


Fig. 1.—Study flowchart.

One group of 39 adolescents was given CHC training by means of photographic educational material (Photo), and another group of 37 participants was trained by a list of equivalent foods (List).

A nutritionist intern who was specially trained for this study conducted a survey to assess the previous knowledge of CHC. This survey included 11 food groups that were each represented by an in-home serving size of a single food. Foods commonly consumed by adolescents were emphasized. If the participants could not specify the amount of carbohydrates in a particular food during the survey, they were then asked to respond for another food that they knew.

Next, a specifically trained nutritionist gave the participants CHC training using either the Photo or List materials, and the time spent on the training was recorded. The participants were asked to return after at least one month. One month after the participants used the allocated materials, they responded to a telephone survey on the study topic (Quiz) to reinforce the training. Whenever the participants missed a question, they were provided with the correct answer.

The quiz was composed of three questions. After having been shown a list with 11 food groups, participants were asked the first question: “In which groups do we count carbohydrates?” The possible answers were yes for the CHO-counting food groups; no for CHO non-counting groups; and *exception* for groups containing both CHO-counting and non-counting foods. Other exceptions included the group of meats for which carbohydrates are counted when their preparation includes flour or when the intake is larger than the prescribed serving and the group of vegetables for which carbohydrates are counted only when the intake is larger than 1.5 cups of cooked vegetables. The second and third questions were open-ended: “What group is the most difficult for you to count carbohydrates?” and “How many carbohydrates, in grams or carbohydrate equivalents, are in six saltine crackers?”

Two days after taking the quiz, the participants were taken to an experimental kitchen to observe food portions *in natura* and to respond again to the same survey that had been conducted before the intervention on the amounts of carbohydrate equivalents contained in food portions. The survey was conducted by two interns who were blinded to the type of intervention.

The post-intervention survey included a hedonic scale (excellent, good, fair, poor and very poor) to assess the opinions of the participants regarding the educational material they had been given and three more open-ended questions: 1) “What did you like best in the material?”, 2) “What did you not like in the material?” and 3) “Do you have suggestions to improve the material?”.

### Statistical analysis

A Student’s t-test was applied to parametric variables, and the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests

were applied to nonparametric variables, with statistical significance established as  $p < 0.05$ . Multivariate logistic regression analyses were performed to test whether the results could be explained by confounding variables, and the dependent variable was the difference in the number of hits between the first and last test.

This clinical trial was registered at ClinicalTrials.gov under the access number 118207 NCT 01102959.

## Results

Of the original 76 adolescents, only 54 participated in all stages and completed the study. There were no differences in the investigated variables between the group that completed the study and the group that dropped out of the study.

All participants had been diagnosed with diabetes at least one year earlier. One female participant used an insulin pump, while the rest received multiple daily insulin doses (at least three per day). One female participant had diabetes associated with cystic fibrosis, and the rest had type 1 diabetes. There were no significant differences in the variables of sex, age, BMI, years of schooling and duration of diabetes between the Photo and List groups.

All participants had received prior CHC training, and there was no significant difference between the

**Table I**

*Comparison between the group that completed the study (complete analysis) and the group that dropped out of the study (incomplete analysis)*

|                                    | Complete analysis<br>N = 54 | Incomplete analysis<br>N = 22 | p       |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>Age</b>                         |                             |                               |         |
| Mean in years (SD)                 | 13.9 (1.9)                  | 14.9 (2.1)                    | 0.363*  |
| <b>Sex</b>                         |                             |                               |         |
| % female                           | 77.8                        | 68.2                          | 0.381*  |
| <b>HbA1c</b>                       |                             |                               |         |
| mean (SD)                          | 9.9 (2.1)                   | 10.8 (2.2)                    | 0.128*  |
| <b>BMI</b>                         |                             |                               |         |
| mean (SD)                          | 21.0 (3.2)                  | 21.3 (2.5)                    | 0.712*  |
| <b>Schooling</b>                   |                             |                               |         |
| Years of education – p50 (p25-p75) | 8 (7-9)                     | 7 (7-10)                      | 0.944** |
| <b>Initial knowledge</b>           |                             |                               |         |
| Number of hits – mean (SD)         | 5.0 (2.0)                   | 4.1 (2.7)                     | 0.180*  |
| <b>Photo intervention</b>          |                             |                               |         |
| %                                  | 48.1                        | 59.0                          | 0.387*  |

\*Student's t-test; \*chi-squared test; \*\*Mann-Whitney U-test

**Table II**

*The distribution of adolescents with diabetes according to sex, age, BMI, level of education and duration of diabetes, which is stratified by the educational material provided for the CHC orientation*

| Variables                                 | Photo Material<br>N = 26 | List Material<br>N = 28 | p    |
|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------|
| Female sex *                              | 21 (80.8)                | 21 (75.0)               | n.s. |
| Age (years) <sup>#</sup>                  | 13.9 (2.0)               | 13.9 (1.9)              | n.s. |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>#</sup>     | 20.9 (3.3)               | 21.0 (2.9)              | n.s. |
| Overweight + obesity *                    | 6 (23.1)                 | 7 (25)                  | n.s. |
| Schooling (years) **                      | 8 (7-9)                  | 7 (7-9)                 | n.s. |
| Duration of diabetes (years) <sup>#</sup> | 6.5 (3.7)                | 7.3 (4.3)               | n.s. |
| HbA1c (%) **                              | 9.6 (8.2-11)             | 9.7 (8.3-10.8)          | n.s. |

\*N (%); <sup>#</sup>mean (sd); \*\* median (p25-p75); n.s. = non-significant

**Table III**

*Variables related to the CHC training*

| Variables                               | Photo Material         | List Material       | p     |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| Female sex *                            | 21 (80.8)              | 21 (75.0)           | n.s.  |
| Number previous training sessions<br>N* | 5.0 (3.5-9)<br>21      | 6.0 (4.8-8.3)<br>22 | 0.434 |
| Duration of training (minutes)<br>N     | 13.8 (10.6-16.5)<br>25 | 10.6 (8.1-13)<br>26 | 0.005 |
| Time to return (months)<br>N            | 1.0 (1-2.75)<br>26     | 1.5 (1-4)<br>28     | 0.500 |

Estimates are median and P25-p75; Mann-Whitney test.

\* N means number of subjects with information.

**Table IV**

*The participant performances: numbers of correct answers before and after CHC training with the Photo or List educational materials*

| Variables                                   | Comparison     | Photo Material | List Material | p                           |
|---------------------------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| <b>Hits before training</b>                 |                |                |               |                             |
| mean (sd)                                   | Between groups | 4.6 (2.1)      | 5.3 (1.8)     | 0.14*                       |
| <b>Hits after training</b>                  |                |                |               |                             |
| mean (sd)                                   | Between groups | 7.1 (2.4)      | 6.3 (2.4)     | 0.19*                       |
| <b>Hits</b>                                 |                |                |               |                             |
| Before × after                              | Intragroup     |                |               | Photo-0.0001*<br>List-0.02* |
| <b>Hit difference</b>                       |                |                |               |                             |
| median (p25-p75)                            | Between groups | 2.5 (0.75-4)   | 1 (-0.75-2)   | 0.03 <sup>†</sup>           |
| <b>Hit difference</b>                       |                |                |               |                             |
| analysis adjusted for confounding variables | Between groups |                |               | 0.04**<br>β = 1.63          |

\*Student's t-test; <sup>†</sup>paired Student's t-test; <sup>‡</sup>Kruskal-Wallis H-test;

\*\*linear regression adjusted for age, sex, years of schooling, BMI and duration of orientation

two groups. The training for the Photo group lasted significantly longer than that for the List group because the illustrations in the photographic material attracted more participant attention. There was no significant difference in the length of the interval between the first and last stages of the study between the groups.

There was no significant difference in the level of education of the parents between the groups.

The scores were similar, with no significant differences, for both the Photo and List groups at the beginning and the end of the study. Separate analyses of the pre- to post-intervention performances of the two groups revealed that both groups improved significantly after intervention. However, a comparison between groups showed that the improvement was greater in the Photo group (2.5 vs 1.0). This improvement was still statistically significant after adjusting for the potential confounding effects of the variables age, sex, years of schooling, BMI and duration of training.

Most adolescents in both groups self-managed CHC in their dietary plan.

The opinion of the participants regarding the educational material provided was conveyed by the answers given on the hedonic scale. The material was rated excellent by 77% of participants in the Photo group and by 43% of participants in the List group; this difference was statistically significant ( $p = 0.03$ , chi-squared test). Regarding the preference for the educational material, the Photo group reported that the photographs were helpful for counting CHO and provided a better idea of serving size. Both groups reported the limited number of foods shown as a negative aspect. Additionally, both groups suggested including a broader range of foods in the educational materials.

## Discussion

This study showed that adolescents subjected to CHC training increased their knowledge of the use of this technique and that this increase was significantly greater in the participants who used the photographic educational material. Additionally, the adolescents reported liking the photographic educational material more than the group who used the traditional tables.

Adolescence is a time of physical, psychological and social changes that could compromise diabetes treatment if clinical guidance is inadequate. Therefore, we aimed to test an educational material format for CHC training that is more illustrative and more attractive for adolescents to increase their understanding and facilitate the learning of the food portions that are equivalent to a given CHO amount. Improving the visual assessment of the amount of ingested CHOs through training, along with communication and education regarding diabetes, are of paramount importance in overcoming obstacles and improving the control of glycemia<sup>9</sup>.

Currently, professionals in Brazil use food tables containing in-home serving sizes and the amounts of CHOs contained within the servings as supporting materials for CHC training. Several studies have shown that including photographs of the food portions with the educational and supporting materials is a valuable tool for helping patients estimate and monitor the diets of their children<sup>10-17</sup>.

A literature review of health information that is conveyed by images revealed that this technique succeeded in attracting the attention of patients and their families and stimulated them to follow the prescribed training. In addition to improving the recollection of the concepts, the illustrated version increases the chance

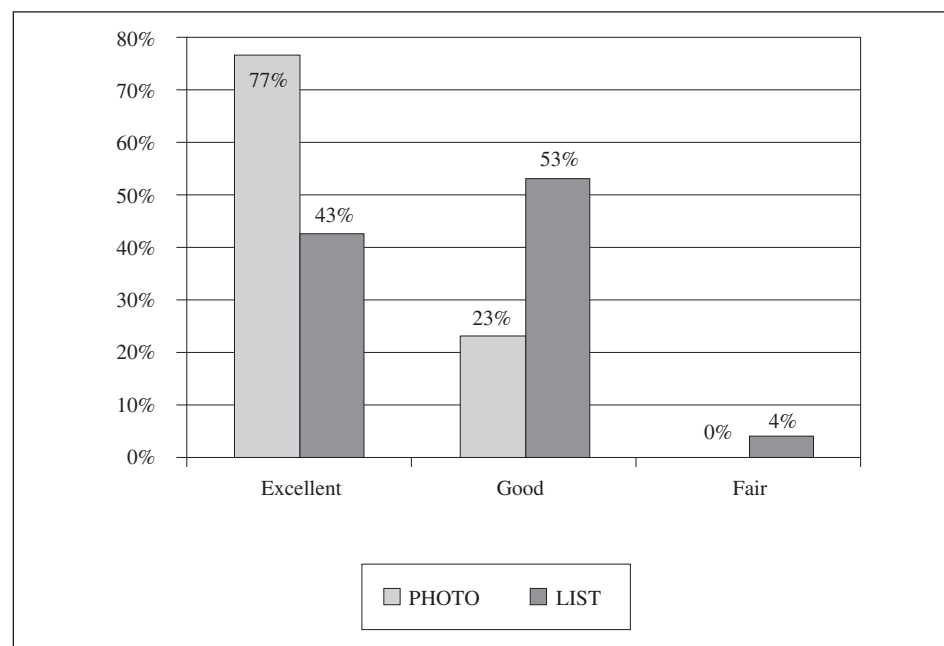


Fig. 2.—The opinion of participants regarding the educational material used (Hedonic Scale).



that materials will be read. This resource was shown to be more beneficial for a population with less schooling than a population with more schooling. Therefore, images may improve treatment compliance in populations with low educational levels. The studies cited in the literature review revealed that the addition of images to text or the use of a colloquial writing style could increase the attention to, learning of and adherence to health treatments. Several studies showed that content is better assimilated when images are combined with text. The effectiveness of health communication might increase when images are included in the design of health educational materials<sup>18</sup>.

Another review showed that low educational levels are associated with poorer health results, including knowledge, the overall state of health and the use of health resources<sup>19</sup>.

Several studies on diabetes have shown that the educational levels of the parents correlated with glycemic control in their children; a lower educational level resulted in worse control of glycemia<sup>20</sup>. A study performed on 200 caretakers of children with type 1 diabetes showed that their educational level was significantly associated with the control of glycemia. The children who were cared for by individuals with a low or average educational level exhibited higher levels of glycated hemoglobin<sup>21</sup>. Our study found that parents had a low level of schooling. This factor might have enhanced the difficulties of achieving proper glycemic control. Low educational levels are a widespread phenomenon in Brazil. Some studies have shown that by 16 years of age, little more than 50% of the population had the level of schooling that would be expected for that age range<sup>22</sup>.

Our results show that the photographic material contributed to adapting to the CHC more than lists without images. We acknowledge three benefits in the photo material: it is easier for teenagers who have no experience in portioning of food; second, it helps low educational level parents; and third, it is a useful tool for dietitian to explain the portion's size of equivalents carbohydrates choices. It attracts the teenagers' attention, promoting greater interaction during the assessment. It is an alternative tool to accomplish the intended goal.

## References

1. Franz MJ. Terapia Clínica nutricional no diabetes mellitus e hipoglicemia de origem não diabética. In: Mahan K, Escott-Stump S (ed). Krause alimentos, nutrição & dietoterapia. 10ª Ed. Rocca, São Paulo, 2002. pp. 718-37.
2. Viggiano CE. Guia prático de alimentação para o diabético. 4ª ed. Saúde, São Paulo, 2002.
3. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32: S13-S61.
4. Wada LY. Contagem de carboidratos: mais fácil que contar até 3. Atheneu, São Paulo, 2002. pp. 3-25.
5. Departamento de Nutrição da Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual oficial de contagem de carboidratos para profissionais da saúde. Dois C: Sociedade Brasileira de Diabetes, Rio de Janeiro, 2009.
6. Warshaw HS, Bolderman KM. Practical carbohydrate counting: a how-to-teach guide for health professionals. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2001. pp. 1-14.
7. WHO. AnthroPlus software. Growth reference 5-19 years, 2007.
8. Swift PGF (ed). ISPAD Consensus Guidelines. The Management of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Publ Medforum, Zeist, The Netherlands, 2000.
9. Siminerio L M. Approaches to help people with diabetes overcome barriers for improved health outcomes. *Diabetes Educ* 2008;34(Supl. 1):18S-24S.
10. Nelson M, Atkinson M, Darbyshire S. Food photography II: use of food photographs for estimating portion size and the nutrient content of meals. *Br J Nutr* 1996; 76: 31-49.
11. Venter CS, MacIntyre EU, Vorster HH. The development and testing of a food portion photograph book for use in a African population. *J Hum Dietet* 2000; 13: 205-18.
12. Turconi G, Guarcello M, Berzolari FG, Carolei A, Bazzano R, Roggi C. Na evaluation of colour food photography atlas as a tool for quantifying food portion size in epidemiological dietary surveys. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 923-31.
13. Steyn NP, Senekal M, Norris SA, Whati L, MacKeown JM, Nel JH. How well do adolescents determine portion sizes of foods and beverages? *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 35-42.
14. Huybregts L, Roberfroid D, Lachat C, Camp JV, Kolsteren P. Validity of photographs for food portion estimation in a rural west African setting. *Public Health Nutr* 2007; 11: 581-7.
15. Ovaskainen ML, Paturi M, Reinivuo H, et al. Accuracy in the estimation of food servings against the portions in food photographs. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 674-81.
16. Fukuo W, Yoshiuchi K, Ohashi K, et al. Development of a hand-held personal digital assistant-based food diary with food photographs for Japanese subjects. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1232-6.
17. Subar AF, Crafts J, Zimmerman TP, et al. Assessment of the accuracy of portion size reports using computer-based food photographs aids in the development of an automated self-administered 24-hour recall. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 55-64.
18. Houts PS, Doak CC, Loscalzo MJ. The role of pictures in improving health communication: A review of research on attention, comprehension, recall, and adherence. *Patient Educ Couns* 2006; 61: 171-90.
19. De Walt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohn KN, Pignone MP. Literacy and health outcomes. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1228-39.
20. Ross LA, Frier BM, Kelnar CJ, Deary IJ. Child and parental mental ability and glycaemic control in children with type1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 36436-9.
21. Hassa K, Heptulla RA. Glycemic control in pediatric type 1 diabetes: role of caregiver literacy. *Pediatrics* 2010; 125: e1104-e1108.
22. Sampaio CEM, Nespoli V. Índice de adequação idade-anos de escolaridade. *Rev Bras Est Pedag* 2004; 85: 137-42.



## Original / Pediatría

# Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?

Carolina Loureiro<sup>1</sup>, Alejandro Martínez-Aguayo<sup>1</sup>, Carmen Campino<sup>2</sup>, Cristián Carvajal<sup>2</sup>, Carlos Fardella<sup>2</sup>, y Hernán García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Endocrinología Pediátrica. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.

## Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una complicación frecuente en pacientes obesos y se correlaciona con insulino resistencia (IR) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Alanina aminotransferasa (ALT) se ha reconocido como un marcador bioquímico de HGNA y es utilizada para tamizaje de esta enfermedad.

**Objetivos:** Evaluar la asociación entre niveles plasmáticos de aminotransaminasas, con variables antropométricas, marcadores de insulino resistencia e inflamación en población pediátrica.

**Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 348 sujetos (52,7% mujeres), con edades entre los 4,9 y 15,6 años. Se realizó antropometría y determinación sérica de: Aspartato aminotransferasa (AST), ALT, glicemia, insulina, perfil lipídico, PCR us, TNF- $\alpha$ , IL-6 y adiponectina. Se calculó el HOMA-IR, QUICKI y el HOMA- $\beta$ . Los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las variables fueron transformadas Log10 previo estudio con correlación de Pearson.

**Resultados:** ALT se correlacionó positivamente con: IMC-puntaje z ( $r = 0,335$ ), razón cintura / talla ( $r = 0,358$ ), insulina ( $r = 0,33$ ), HOMA-IR ( $r = 0,33$ ), HOMA- $\beta$  ( $r = 0,26$ ), TG /HDL-Col ( $r = 0,2$ ), PCR us ( $r = 0,3$ ) y negativamente con QUICKI ( $r = -0,25$ ) y adiponectina ( $r = -0,113$ ). No fueron significativas las correlaciones de ALT con glicemia, TNF- $\alpha$  e IL-6.

**Conclusión:** En este estudio demostramos que ALT, se correlacionó significativamente con insulino resistencia y marcadores de inflamación, todos ellos son reconocidos como factores de riesgo para pre-diabetes. ALT debe ser parte de la evaluación de todo niño obeso, especialmente en aquellos con otros riesgos cardiometabólicos, dado que podría predecir desarrollo posterior de DM2. Estudio de imágenes son necesarios para confirmar presencia de HGNA en esta población.

(Nutr Hosp. 2014;29:350-358)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7098

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico. Esteatohepatitis no alcohólica. Alanina amino transferasa. Insulino resistencia. Diabetes mellitus 2.

**Correspondencia:** Hernán García Bruce.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Escuela de Medicina. División de Pediatría.  
Lira, 85 - 5° piso.  
8330074 Santiago. Chile.  
E-mail: hgarcia@med.puc.cl

Recibido: 24-XI-2013.

Aceptado: 8-XII-2013.

## HEPATIC STEATOSIS AS DIABETES TYPE 2 PREDICTOR

### Abstract

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with obesity, insulin resistance (IR) and increased type 2 diabetes (T2D). Alanine aminotransferase (ALT) is recognized as biochemical marker of NAFLD, currently used as screening for this disease.

**Objective:** To estimate the associations between (ALT) with anthropometric variables, insulin resistance and inflammatory markers in pediatric population.

**Patients and Method:** we studied 348 subjects (52.7% females), aged between 4.9 and 15.6 years. Blood samples for measuring: AST, ALT, glycaemia, insulin, lipid profile, hsCRP TNF- $\alpha$ , IL-6 and adiponectin. We calculate HOMA-IR, QUICKI y el HOMA- $\beta$ . The results are expressed as median interquartile range. Variables were log10 transformed before Pearson correlations analyze.

**Results:** Serum ALT levels were positively associated with BMI-SDS ( $r = 0.335$ ), waist/ height ratio ( $r = 0.358$ ), insulin ( $r = 0.33$ ), HOMA-IR ( $r = 0.33$ ), HOMA- $\beta$  ( $r = 0.26$ ), TG/HDL-c ( $r = 0.2$ ), hsCRP ( $r = 0.3$ ); and a negative association with QUICKI ( $r = -0.25$ ) and adiponectin ( $r = -0.113$ ). Non-association with ALT, glycaemia, TNF- $\alpha$  and IL-6 was found.

**Conclusion:** Our study demonstrated that ALT, but not AST, was significantly correlated with of insulin resistance and inflammatory markers, all of them recognized as risk parameters of pre diabetes stage. ALT should be part of the evaluation of all obesity children, mainly those with other cardiometabolic risk factors, since it could predict later development of T2DM. Further imaging studies are necessary to confirm fatty liver disease in this population.

(Nutr Hosp. 2014;29:350-358)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7098

Key words: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Steatohepatitis. Alanine aminotransferase. Insulin resistance. Type 2 diabetes.

## Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociado con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SM). En etapas iniciales la esteatosis es una condición reversible, caracterizada por infiltración grasa intrahepática, pero en su progresión se caracteriza por inflamación, alteraciones histológicas y funcionales, moduladas en gran parte por la resistencia a la insulina (RI), concentración de glucocorticoides intrahepáticos e inflamación crónica<sup>1</sup>.

El aumento en la prevalencia de obesidad, SM e HGNA en niños y adolescentes ha incrementado el temor por las futuras epidemias de diabetes tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular<sup>2,3</sup> y trasplante hepático<sup>4</sup>. El diagnóstico de HGNA es histológico, por este motivo es difícil conocer su real prevalencia. Sin embargo, se ha estimado que aproximadamente 3% de la población pediátrica general tiene esta condición<sup>5</sup>; lo que aumenta hasta un 30-40% en sujetos obesos<sup>6</sup>. Recientemente la academia Americana de Pediatría ha recomendado la medición rutinaria de aminotransferasas (AST, Aspartato aminotransferasa, ALT, Alanina aminotransferase) en todos los niños con sobrepeso, mayores de 10 años y que tengan factores de riesgo cardiovascular o en obesos con o sin factores de riesgo<sup>7</sup>.

La prevalencia de la DM2 ha aumentado significativamente en la población pediátrica debido en gran parte al aumento de la obesidad<sup>8</sup>. La pérdida en el equilibrio entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina representa el hito más importante en el desarrollo de la DM2. La resistencia severa a la insulina se asocia con un aumento de acumulación de lípidos en el tejido visceral, muscular y hepático y por disminución progresiva de la secreción de insulina por la célula beta en individuos genéticamente predispuestos<sup>9</sup>.

La gravedad del HGNA está asociado a pre-diabetes independiente del grado de obesidad<sup>10</sup>. La acumulación de grasa en el hígado es una complicación frecuente en obesidad pediátrica y se asocia fuertemente con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos<sup>11</sup>. No es claro si el hígado graso es causa y/o consecuencia de la insulino-resistencia.

En sujetos obesos, la resistencia a la insulina y altas concentraciones circulantes de citoquinas participan en la patogénesis de la HGNA<sup>12</sup>. El tejido adiposo ya no se considera como un órgano inerte que actúe solo como depósito de energía; si no que como un órgano endocrino metabólicamente activo y un regulador clave de vías metabólicas e inflamatorias<sup>13</sup>. Recientemente las adipocitoquinas, péptidos derivados del tejido adiposo, han cobrado un rol fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina, obesidad y HGNA<sup>14</sup>.

La relación entre estos marcadores de RI e inflamación subclínica con hígado graso no ha sido establecida claramente en pacientes pediátricos

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre niveles plasmáticos de aminotransferasas (ALT y

AST) y su asociación con parámetros bioquímicos de SM, inflamación y factores de riesgo de desarrollo de DM2 en población pediátrica.

## Pacientes y Método

### *Diseño, definición del Universo*

Se diseñó un estudio transversal en el que fueron invitados a participar individuos entre 5 y 16 años de edad, reclutados desde la comunidad, entre quienes presentaban al menos un criterio de SM utilizando la definición de COOK previamente utilizada por nuestro grupo<sup>15</sup>. Todos los sujetos fueron evaluados por endocrinólogo (A.M & H.G), nefrólogo (M.A) o pediatras con entrenamiento en endocrinología pediátrica, de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre julio del 2009 y marzo 2010.

### *Criterios de inclusión y de exclusión*

Para disminuir las probabilidades de incluir pacientes con causa endocrinológica de obesidad (hipercortisolismo, hipotiroidismo) se excluyeron aquellos niños que presentaron la combinación de talla baja (menor al percentil 3) y obesidad (IMC mayor a percentil 95). Así también se excluyeron pacientes con diagnóstico conocido de diabetes mellitus, daño hepático crónico, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y aquellos con tratamiento antihipertensivo o hipoglicemiantes (metformina).

### *Descripción de las condiciones y en la forma en las cuales se examinaron los sujetos*

Después de un reposo mínimo de 15 minutos, y en posición sentados, enfermeras y pediatras entrenados determinaron la presión arterial y frecuencia cardíaca, en tres tiempos consecutivos en el brazo derecho en posición sentada, con intervalos de 5 minutos, usando el método oscilométrico (Dinamap CARESCAPE V100) ajustando el manguito según el tamaño del brazo. Se calculó para cada sujeto, el promedio de la PA sistólica y diastólica. Todos los pacientes con PA elevadas fueron confirmados usando el método auscultatorio. Las PA de los niños fueron clasificadas acorde con el cuarto reporte de Task Force<sup>16</sup>. Se definió como hipertensión, PA sistólicas o diastólicas con un percentil >95 para edad, sexo y talla. Con el objetivo de comparar la presión arterial de sujetos de diferente género, edad y talla, se determinó el índice de presión arterial sistólica (IPAS) y diastólica (IPAD), como esta descrito por nuestro grupo previamente<sup>17</sup>.

### *Antropometría*

La talla fue medida usando estadiómetro de pared Harpenden (Holtain, UK). El peso y el porcentaje de

masa grasa se obtuvo por impedanciometría bioeléctrica (Tanita, Corporation of América, Arlington Heights, IL). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como: peso (kg)/talla (cm)<sup>2</sup>. El IMC fue transformado a puntaje z utilizando el programa computacional de libre acceso EpiNut. Se consideró obesidad IMC mayor a percentil 95 de las curvas NCHS y sobrepeso a aquellos con IMC entre percentil 85 y 95 de las mismas curvas.

### Ensayos de laboratorio

Tras una noche de ayuno, se tomaron muestras de sangre entre las 8:00-10:00 am en todos los pacientes. Las muestras de sangre fueron extraídas de un catéter colocado en una vena antecubital para medir: ALT, AST, glucosa, insulina, perfil lipídico, PCRus, TNF- $\alpha$ ; IL-6 y adiponectina.

Los niveles séricos de aminotransferasas, glicemia de ayuno, perfil lipídico fueron realizados en forma automatizada en analizador químico zed Roche Hitachi Modular tm (Tokio, Japón). Los niveles de insulina en suero se midieron con el equipo Immulite 2000 con reactivo DPC (Diagnostics Product Corporation, Los Angeles, CA, USA). Adiponectina sérica se determinó por la técnica de ELISA (R & D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). PCRus se determinó por nefelometría usando el equipo BN ProSpec® System (SIEMENS, Munich, Alemania).

Resistencia a la insulina se determinó con Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) que se calculó de acuerdo con la fórmula: insulina

(UI/ml)  $\times$  glucosa de ayuno en plasma (mmol/L)/22,5. Además se determinó el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), que se calculó de acuerdo con la fórmula:  $1/(\log [\text{insulina en ayuno } (\mu\text{IU/mL})] + \log [\text{glicemia en ayuno (mg/dl)}])$ . El HOMA- $\beta$  se ha utilizado para determinar indirectamente la función de la célula  $\beta$  y se calculó mediante la fórmula:  $20 * \text{insulina de ayuno } (\mu\text{IU/mL}) / \text{glicemia de ayuno (mmol/mL)} - 3,5$ . Estos métodos han sido validados previamente para ser usados en niños<sup>18</sup>.

### Estadística

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, EEUU) y GraphPad Prism 5.0d (Mac OS).

La distribución normal fue estudiada con la “Prueba de Normalidad de D'Agostino & Pearson omnibus” (Prism 5 para Mac OS, versión 5.0d). Las variables sin distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartil. Además, fueron normalizadas en base al Log10. La prueba de Kruskal- Wallis se utilizó para comparar los promedios de tres o más grupos no pareados. En el caso de existir diferencias significativas entre los grupos se realizó la “Prueba de Dunn” para comparación múltiple. Estadísticamente significativo se consideró un valor de  $P < 0,05$ .

La correlación entre las variables se estudió con la correlación de Pearson. Aquellas variables que mostraban asociación fueron incorporadas en forma “paso a

**Tabla I**  
*Características generales de los sujetos, agrupados según estado nutricional*

|                   | <i>Normopeso</i><br><i>n = 142</i>  | <i>Sobrepeso</i><br><i>n = 141</i> | <i>Obeso</i><br><i>n = 63</i>    | <i>Todos</i><br><i>n = 348</i> |
|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Edad (años)       | 11,3<br>[8,7-13,3]                  | 12,1<br>[9,9-13,6]                 | 11,2<br>[9,3-12,6]               | 11,6<br>[9,31-3,3]             |
| Talla- puntaje z  | -0,05<br>[-0,55-0,66]               | 0,46<br>[-0,14-1,10]               | 0,98<br>[0,22-1,59]              | 0,33<br>[-0,35-1,5]            |
| IMC- puntaje z*** | 0,17<br>[-0,44-0,57] <sup>a,b</sup> | 1,48<br>[1,29-1,74]                | 2,19 <sup>c</sup><br>[2,12-2,44] | 1,25<br>[0,29-1,83]            |
| Cintura (cm) ***  | 63 <sup>a,b</sup><br>[58-70]        | 79<br>[72-88]                      | 91 <sup>c</sup><br>[79-97]       | 73<br>[63-85]                  |
| Cintura/talla***  | 0,44 <sup>a,b</sup><br>[0,42-0,46]  | 0,53<br>[0,49-0,55]                | 0,60 <sup>c</sup><br>[0,58-0,62] | 0,50<br>[0,45-0,56]            |
| IPAS***           | 1,03 <sup>a,b</sup><br>[0,99-1,10]  | 1,09<br>[1,02-1,15]                | 1,14 <sup>c</sup><br>[1,08-1,23] | 1,07<br>[1,01-1,15]            |
| IPAD***           | 1,08 <sup>a,b</sup><br>[0,99-1,16]  | 1,13<br>[1,05-1,21]                | 1,15 <sup>c</sup><br>[1,08-1,24] | 1,11<br>[1,03-1,20]            |

Los resultados están expresados en mediana y rango intercuartil. Los valores de  $P$  se obtuvieron mediante la Prueba de Kruskal- Wallis; \*\*\*  $< 0,001$ . Prueba de comparación múltiple de Dunn: <sup>a</sup>Normopeso vs Sobrepeso  $< 0,05$ . <sup>b</sup>Normopeso vs Obeso  $< 0,05$ . <sup>c</sup>Sobrepeso vs Obeso  $< 0,05$ . IMC, índice de masa corporal; IPAS, Índice de Presión Arterial Sistólica; IPAD, Índice de Presión Arterial Diastólica.

**Tabla II**  
*Parámetros bioquímicos de esteatosis hepática, síndrome metabólico e inflamación, agrupados según estado nutricional*

|                                                               | <i>Normopeso</i><br><i>n = 143</i> | <i>Sobrepeso</i><br><i>n = 141</i> | <i>Obeso</i><br><i>n = 64</i>    | <i>Todos</i><br><i>n = 348</i> |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Marcadores bioquímicos asociados a esteatosis hepática</b> |                                    |                                    |                                  |                                |
| AST (U/L)*                                                    | 24<br>[21-28]                      | 23<br>[20-28]                      | 26 <sup>c</sup><br>[22-29]       | 24<br>[21-28]                  |
| ALT (U/L)***                                                  | 14,0 <sup>a,b</sup><br>[12,0-17,0] | 16,0<br>[13,5-22,0]                | 20,5 <sup>c</sup><br>[16-27]     | 16<br>[13-21]                  |
| <b>Parámetros asociados a Síndrome Metabólico</b>             |                                    |                                    |                                  |                                |
| Glucosa (mg/dL)***                                            | 85<br>[80-89] <sup>b</sup>         | 86<br>[83-90]                      | 88<br>[84-92]                    | 86<br>[82-90]                  |
| Insulina (μIU/mL)***                                          | 6,8<br>[5,7-7,9] <sup>a,b</sup>    | 7,9<br>[6,1-9,4]                   | 9,1<br>[7,2-14,9] <sup>c</sup>   | 7,6<br>[6,0-9,1]               |
| HOMA-IR***                                                    | 1,4<br>[1,2-1,7] <sup>a,b</sup>    | 1,7<br>[1,3-2,0]                   | 2,0<br>[1,6-3,2] <sup>c</sup>    | 1,6<br>[1,2-2,0]               |
| QUICKI***                                                     | 0,55<br>[0,54-0,57] <sup>a,b</sup> | 0,53<br>[0,52-0,54]                | 1,51<br>[0,50-0,53] <sup>c</sup> | 0,54<br>[0,52-0,56]            |
| HOMA-β***                                                     | 115<br>[97-144] <sup>b</sup>       | 126<br>[100-158]                   | 146<br>[113-203] <sup>c</sup>    | 125<br>[100-157]               |
| Col-T (mg/dL)                                                 | 151<br>[136-172]                   | 157<br>[135-175]                   | 161<br>[146-173]                 | 156<br>[137-174]               |
| Col-HDL (mg/dL)***                                            | 52<br>[46-63] <sup>a,b</sup>       | 49<br>[41-55]                      | 44<br>[38-52]                    | 49,5<br>[42-57,8]              |
| Col-LDL (mg/dL)                                               | 86<br>[72-100]                     | 92<br>[73-109]                     | 98<br>[78-106]                   | 90<br>[73-105]                 |
| TG (mg/dL)***                                                 | 48<br>[37-65] <sup>a,b</sup>       | 74<br>[44-100]                     | 91<br>[46-132]                   | 58<br>[40-94]                  |
| TG/HDL***                                                     | 0,9<br>[0,7-1,4] <sup>a,b</sup>    | 1,5<br>[0,8-2,2]                   | 2,1<br>[0,9-3,4]                 | 1,2<br>[0,74-2,01]             |
| <b>Marcadores de Inflamación</b>                              |                                    |                                    |                                  |                                |
| PCR us (mg/dL)***                                             | 0,31<br>[0,2-0,77] <sup>a,b</sup>  | 0,97<br>[0,29-2,31]                | 2,82<br>[1,22-4,35] <sup>c</sup> | 0,72<br>[0,26-1,99]            |
| TNF-α (pg/mL)                                                 | 17,5<br>[12,9-24,2]                | 16,1<br>[11,2-22,2]                | 18,2<br>[13,1-25,6]              | 17,3<br>[11,7-22,9]            |
| IL-6 (pg/mL)                                                  | 12,1<br>[8,3-15,5]                 | 10,6<br>[8,0-14,7]                 | 11,7<br>[8,4-15,6]               | 11,52<br>[8,2-15,5]            |
| Adiponectina (mg/dL)***                                       | 13,5<br>[10,7-17,7] <sup>a,b</sup> | 11,6<br>[8,4-14,9]                 | 10,8<br>[6,7-13,9]               | 12,2<br>[8,8-15,7]             |

Los resultados están expresados en mediana y rango intercuartil.

Los valores de *P* se obtuvieron mediante la Prueba de Kruskal- Wallis; \* <0,05; \*\*\* <0,001.

Prueba de comparación múltiple de Dunn: <sup>a</sup>Normopeso vs Sobrepeso <0,05. <sup>b</sup>Normopeso vs Obeso <0,05. <sup>c</sup>Sobrepeso vs Obeso <0,05.

AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferase; HOMA-IR, Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA-β; Col T, Colesterol Total; Tg, Triglicéridos; TG/ HDL-Col, razón triglicéridos/ HDL colesterol; PCR us, Proteína C ultrasensible; TNF-α, Factor de Necrosis Tumor alpha; IL-6, interleuquina 6.

paso” en regresión múltiple para identificar el modelo que mejor explique la asociación entre enzimas hepáticas (AST y ALT) con variables antropométricas, insulinoresistencia, e inflamación.

### Ética

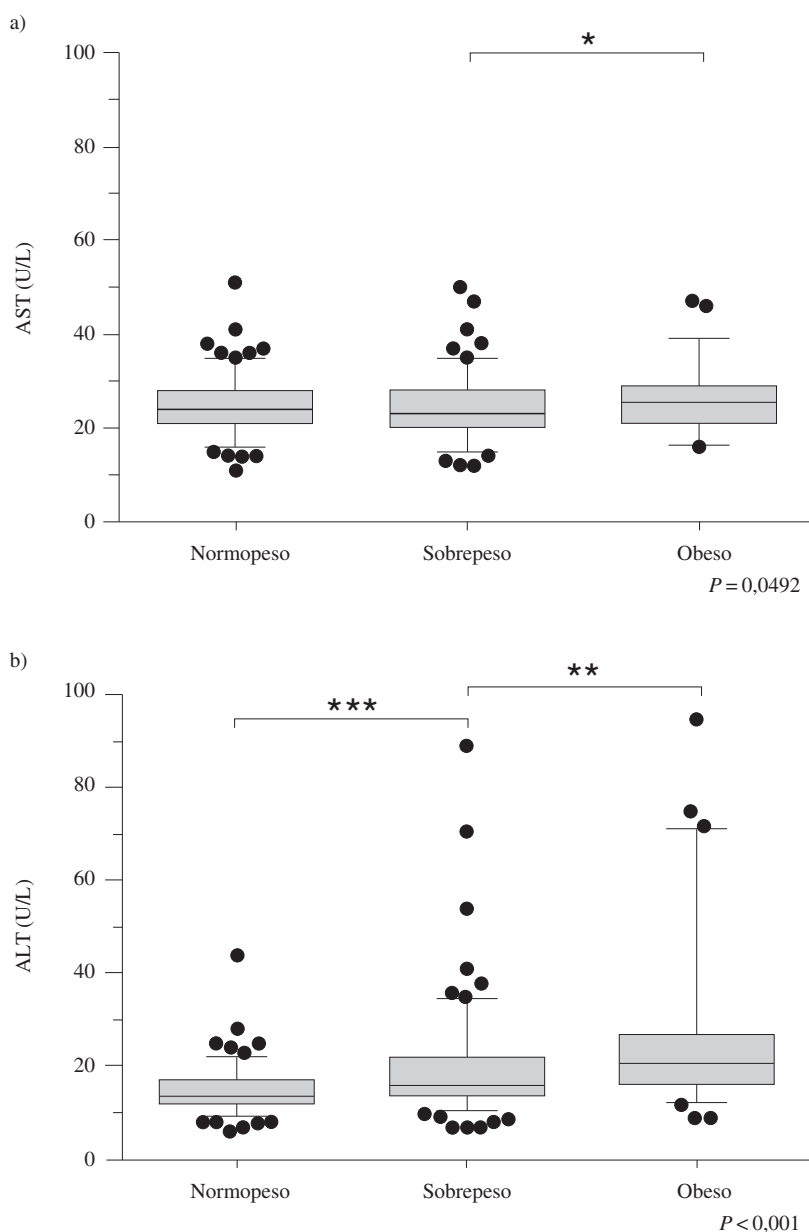
Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. El consentimiento informado para el análisis bioquímico de la muestra se obtuvo para todos los sujetos y el asentimiento a los niños mayo-

res de 7 años de edad, de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki.

### Resultados

Un total de 348 sujetos fueron analizados, con edades entre los 4,9 a 15,6 años; 52,7% eran de sexo femenino. Las características epidemiológicas y antropométricas, agrupadas según estado nutricional se muestran en la tabla I. Encontramos un aumento significativo del perímetro de cintura, relación cintura/talla, IPAS e IPAD a medida que aumentaba el zIMC de los sujetos estudiados.





(a) AST, aspartato aminotransferasa; (b) ALT, Alanina aminotransferasa.

La figura muestra un gráfico de "diagrama de caja". Está compuesto por un rectángulo que representa los percentiles 25 a 75, y la línea horizontal la mediana. Los "bigotes" representan los percentiles 5 y 95; los círculos los valores extremos.

El valor de  $P$  se obtuvo mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

La prueba de Dunn's Multiple Comparison se utilizó para determinar diferencias estadísticas entre los grupos, valor de  $P < 0.05$ ;  $** < 0.01$ ;  $*** < 0.001$ .

Con el objetivo de utilizar la misma escala en ambos gráficos, se omitió un valor de AST = 181 U/L, este sujeto además tenía una ALT = 89 U/L.

Fig. 1.—Distribución de la AST y ALT según estado nutricional.

La mediana de la concentración de AST y ALT distribuida según estado nutricional se presenta en la tabla II y figura 1. Observamos que ALT se elevaba a medida que aumentaba el  $z$  IMC de los sujetos estudiados, siendo los niveles más altos en los sujetos obesos. AST

solo se elevaba de forma significativa en sujetos obesos, no encontrando diferencias en los sujetos con sobrepeso. Los parámetros bioquímicos asociados a Síndrome Metabólico e inflamación se muestran en la tabla II.

**Tabla III**  
Correlaciones de Pearson (R) entre alanino aminotransferasa con parámetros bioquímicos de síndrome metabólico e inflamación

|                                  | ALT    |         |
|----------------------------------|--------|---------|
|                                  | r      | P       |
| <b>Variables antropométricas</b> |        |         |
| IMC- puntaje z                   | 0,335  | <0,0001 |
| Cintura / talla                  | 0,358  | <0,0001 |
| <b>Insulino resistencia</b>      |        |         |
| Glicemia                         | 0,1    | 0,6     |
| Insulinemia                      | 0,33   | <0,0001 |
| HOMA-IR                          | 0,33   | <0,0001 |
| QUICKI                           | -0,25  | <0,0001 |
| HOMA-β                           | 0,26   | <0,0001 |
| TG /HDL-Col                      | 0,2    | <0,0001 |
| <b>Parámetros Inflamación</b>    |        |         |
| PCR us                           | 0,3    | <0,0001 |
| TNF-α                            | 0,78   | 0,146   |
| IL-6                             | 0,012  | 0,82    |
| Adiponectina                     | -0,113 | 0,03    |

Las variables fueron transformadas Log10 antes de realizar el análisis estadístico.

ALT, Alanino amino transferasa; HOMA-IR, Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA-β; Col T, Colesterol Total; Tg, Triglicéridos; TG/ HDL-Col, razón triglicéridos/ HDL colesterol; PCR us, Proteína C ultrasensible; TNF-α, Factor de Necrosis Tumor alpha; IL-6, interleuquina 6.

Las correlaciones de Pearson (R) entre ALT con parámetros bioquímicos de Síndrome Metabólico e inflamación se presentan en la tabla III y los gráficos de dispersión entre las variables analizadas están ilustrados en la figura 2. Encontramos asociación positiva entre ALT y variables antropométricas (ZIMC u Cintura/talla), marcadores de insulino resistencia (Insulina, HOMA, QUICKI, HOMAβ y Tg/HDL-col) y con PCRus como marcador de inflamación subclínica. Encontramos una asociación negativa de ALT con adiponectina, como adipocitoquina cardioprotectora, confirmando lo descrito en otras publicaciones. Estas asociaciones no se observaron con AST.

Realizamos un análisis de regresión múltiple con el objeto de evaluar la contribución independiente del IMC-puntaje z, relación cintura /talla, AST, ALT, TNF-α, IL-6, PCRus, adiponectina en la varianza del HOMA-IR. En este modelo estadístico las variables que significativamente explicaron el HOMA-IR fueron la variable cintura/ talla ( $\beta = 0.399$ ,  $R^2 = 0.156$ ;  $P < 0.0001$ ) y ALT ( $\beta = 0.16$ ,  $R^2 = 0.175$ ;  $P = 0.006$ ).

## Discusión

En este estudio demostramos, que en un grupo de niños provenientes de la comunidad, la ALT se correla-

cionó significativamente con marcadores bioquímicos de dislipidemia, inflamación e insulino resistencia. Los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen mayor insulino resistencia y secreción de insulina por células Beta, un perfil lipídico aterogénico y parámetros bioquímicos sugerente de inflamación que los sujetos normopeso.

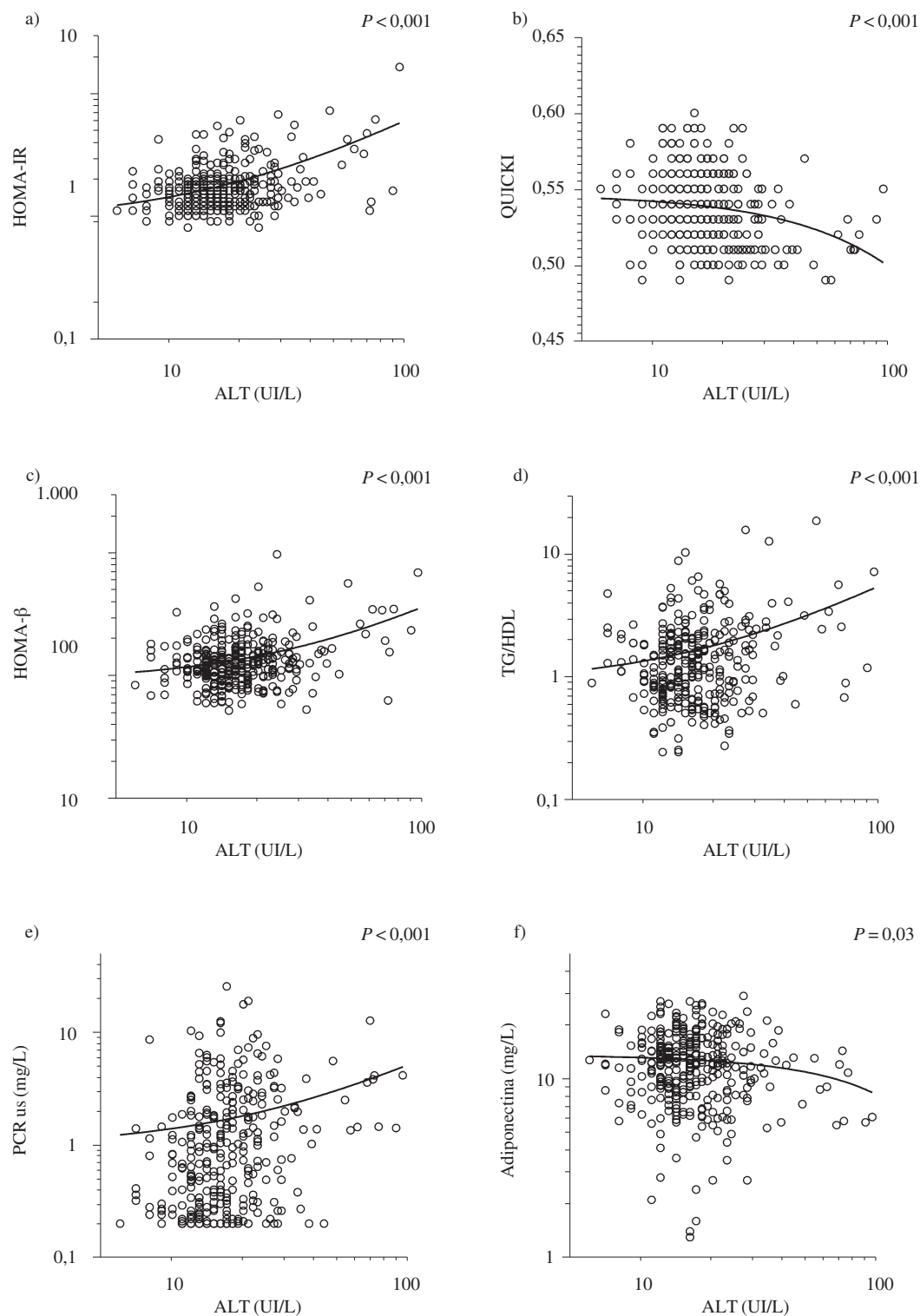
La concentración de ALT es más alta en los sujetos con sobrepeso y obesidad que en los sujetos normopeso, sin embargo la concentración de AST fue estadísticamente más alta solo al comparar los sujetos obesos con sobrepeso, lo que hace pensar que es ALT un mejor marcador de riesgo en esta población.

Los niveles séricos de ALT son un fuerte predictor de DM2 en la población adulta, incluso a concentraciones dentro de su rango normal<sup>19</sup>. En este contexto, ALT sirve como un marcador de hígado graso, que a su vez se asocia con la obesidad central, resistencia a la insulina hepática y a DM2<sup>20</sup>. Existe evidencia contradictoria sobre la compleja relación entre la masa grasa visceral, la resistencia a la insulina y el HGNA. La magnitud de la resistencia a la insulina es un factor determinante de la progresión del daño hepático en HGNA y la resistencia a la insulina del tejido adiposo fue recientemente propuesta como la base de la patogénesis del daño hepático<sup>21</sup>.

En consecuencia, la obesidad visceral podría representar un marcador no invasivo de presencia de HGNA. En nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre ALT, aumento del IMC e índice de cintura/talla lo que está en relación con lo descrito en la literatura<sup>22</sup>. La circunferencia de la cintura sigue siendo el marcador más simple y más utilizado para estimar la adiposidad visceral por su fuerte correlación con alteraciones metabólicas y la magnitud del HGNA<sup>23</sup>.

La prevalencia de HGNA, incluida la esteatohepatitis no alcohólica más agresiva (EHNA), va en aumento con la creciente epidemia de la diabetes y obesidad. HGNA puede progresar a cirrosis y sus complicaciones relacionadas<sup>24</sup>. En el hígado, la insulina suprime la producción endógena de glucosa. Estudios previos en individuos sanos han demostrado que ésta supresión endógena de glucosa se relaciona negativamente con contenido de grasa intrahepática<sup>25</sup>. No está claro si la mayor acumulación de grasa en el hígado es la causa o la consecuencia de la resistencia periférica a la insulina. Se ha visto que ratas con un aumento genéticamente determinado de la acumulación de grasa en el hígado, se caracterizan por disminución de la utilización de glucosa en el músculo liso y aumento periférico de la resistencia a la insulina<sup>26</sup>. Actualmente se sabe que el aumento de grasa intrahéptica, secundario a la resistencia periférica a la insulina genera aumento de la lipogénesis y la inhibición de la oxidación de lípidos que perpetúa el daño<sup>27</sup>.

En la última década, ha habido un notable esfuerzo científico para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis, diagnóstico y tratamiento de las causas de HGNA<sup>28</sup>. Datos preocupantes sobre la prevalencia de HGNA en niños y adolescentes, se han mostrado en el



Los gráficos de dispersión están en escala  $\text{Log}_{10}$ .

El valor de  $P$  se obtuvo de la correlación de Pearson.

ALT, Alanina aminotransferasa; (a) HOMA-IR, Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment; (b) QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; (c) HOMA- $\beta$ , Beta Homeostasis Model Assessment; (d) TG/HDL, razón triglicéridos/HDL colesterol; (e) PCR us, Proteína C Reactiva ultrasensible; (f) Adiponectina.

Fig. 2.—Asociación entre alaninoaminotransferasa y algunas variables bioquímicas de Síndrome Metabólico e Inflamación.

último tiempo<sup>29</sup>. Es importante destacar que en adolescentes estadounidenses en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada entre los años 1999 y 2004, la elevación de ALT se observó en el 6% y el 11% de los sujetos, respectivamente<sup>30</sup>. Por otra parte, el aumento de ALT sérica se asoció positivamente con la circunferencia de cintura y la resistencia a la insulina, lo que sugiere que HGNA puede ser considerado como el precursor de otras enfermedades epidémicas, como SM y obesidad<sup>28</sup>. De hecho, en los niños y adolescentes con obesidad el HGNA está presente en alrededor de 20% al 74%, lo que indica que esta enfermedad puede comenzar temprano en la vida, con importantes consecuencias cardiovasculares en la adultez<sup>31</sup>. Estímulos patológicos, como la acumulación de ácidos grasos libres intrahepáticos en pacientes obesos induce a las células hepáticas a producir moléculas inflamatorias<sup>32</sup>. Hay evidencia creciente de que adipocitoquinas derivadas del tejido adiposo contribuyen a la patogénesis del HGNA en niños<sup>33</sup>. Las citoquinas podrían desempeñar un papel activo en el desarrollo y la progresión de la HGNA, a través del aumento de la inflamación hepática, necrosis y apoptosis celular y la inducción de la fibrosis. Sin embargo, son también esenciales para la regeneración hepática después de una lesión<sup>34,35</sup>. Varios estudios han demostrado que el TNF- $\alpha$  es un factor clave en el desarrollo de HGNA en seres humanos y animales<sup>36</sup>. Hotamisligil y cols. demostró por vez primera una relación entre la expresión TNF- $\alpha$  y resistencia a la insulina en la HGNA. Los autores afirmaron que el tejido adiposo es una fuente importante de inflamación inducida por obesidad, en particular, por la expresión de TNF- $\alpha$ , que puede inducir la inflamación y la resistencia a la insulina<sup>36</sup>, en nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre ALT y TNF- $\alpha$ , pudiendo ser este un marcador más tardío.

La IL-6 fue considerada inicialmente como un hepatoprotector en la patogenia del HGNA, capaz de reducir el estrés oxidativo y la prevención de la disfunción mitocondrial<sup>38</sup>. Sin embargo, IL-6 es un elemento clave en la respuesta de fase aguda, mediando la síntesis de varias proteínas como la proteína C reactiva y amiloide A sérico<sup>39</sup>. Por lo tanto, no podemos excluir la posibilidad de que la IL-6 también podría desempeñar un papel indirecto perjudicial en la patogénesis del HGNA<sup>40</sup>, pese a no encontrar asociación en nuestra población.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 a medida que aumentaba el peso de los sujetos incluidos y tampoco correlación con ALT, esto podría deberse a estados iniciales de inflamación en esta población, por lo que sería interesante el seguimiento de los marcadores inflamatorios para comprobar su elevación posterior. Entre las adipocitoquinas, los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan inversamente con el contenido de grasa hepática y resistencia a la insulina<sup>41</sup>. La hipoadiponectinemia puede jugar un papel predominante en la patogenia del HGNA y la resistencia a la insulina<sup>42</sup>. La adiponectina podría tener un efecto pro-

tector sobre la progresión de HGNA a través de sus propiedades anti-inflamatorias debido a que inhibe la expresión de TNF- $\alpha$  y otras citoquinas pro-inflamatorias en las células estrelladas hepáticas<sup>43</sup>.

Existen estudios que muestran que un tercio de los pacientes con evidencias histológicas de hígado graso, presentan enzimas hepáticas normales<sup>6</sup>. Sin embargo, éste es el método de tamizaje para HGNA propuesto por la Academia Americana de pediatría<sup>11</sup>. Este estudio demuestra la asociación entre ALT con marcadores bioquímicos de dislipidemia, inflamación e insulino resistencia en población pediátrica. Nuestro trabajo, también sugiere que el HGNA podría ser el factor central en el desarrollo de las alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad. En consecuencia, sugerimos la medición de ALT como marcador de HGNA debe formar parte de la evaluación de todos los niños con riesgo cardiometabólico.

Serán necesarios estudios que consideren seguimiento e imágenes de estos pacientes, para corroborar en el tiempo la relación de HGNA y factores de riesgo para desarrollo de DM2 en población pediátrica.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la participación voluntaria y anónima de los sujetos, de la misma forma la asistencia técnica de las enfermeras universitarias Sra. Alejandra Ávila y Srta. Viviana Pérez; técnicos paramédicos Sra. Rosario Muñoz y al Centro Médico Lira 85 de ASO-MEDUC por facilitar sus instalaciones para realizar éste trabajo.

## Financiación

Este trabajo fue financiado por: FONDECYT 1130427, FONDEF IDE A CA12i10150, Millennium Institute of Immunology, Immunotherapy IMII P09/016-F (ICM) and CORFO 13CTI-21526-P1.

## Referencias

1. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (4): 195-203.
2. Nobili V, Alkhouri N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A y cols. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2010; 67 (6): 665-70.
3. l'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34 (Suppl. 2): S32-6.
4. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P y cols. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 134-40.
5. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155 (4): 469-74.
6. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R y cols. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (2): 190-5.

7. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl. 4): S164-92.
8. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R y cols. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136 (5): 664-72.
9. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 2): S161-5.
10. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S y cols. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009; 49 (6): 1896-903.
11. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-93.
12. Kim JS, Le KA, Mahurkar S, Davis JN, Goran MI. Influence of elevated liver fat on circulating adipocytokines and insulin resistance in obese Hispanic adolescents. *Pediatr Obes* 2012; 7 (2): 158-64.
13. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55 (6): 1537-45.
14. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314 (1): 1-16.
15. Eyzaguirre F, Silva R, Roman R, Palacio A, Cosentino M, Vega V y cols. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents who consult with obesity. *Rev Med Chil* 2011; 139 (6): 732-8.
16. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004; 44 (4): 387-8.
17. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L y cols. Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* 2010; 56 (3): 391-6.
18. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 314-9.
19. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 741-50.
20. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther* 2009; 26 (10): 893-907.
21. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC y cols. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology* 2007; 46 (4): 1091-100.
22. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, Liu T, Bazuine M, Cali AM y cols. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes* 2010; 59 (9): 2288-96.
23. Bosy-Westphal A, Booke CA, Blocker T, Kossel E, Goele K, Later W y cols. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr* 2010; 140 (5): 954-61.
24. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51 (5): 1820-32.
25. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A y cols. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3023-8.
26. Qi NR, Wang J, Zidek V, Landa V, Mlejnek P, Kazdova L y cols. A new transgenic rat model of hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005; 45 (5): 1004-11.
27. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114 (2): 147-52.
28. Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis* 2011; 12 (2): 125-30.
29. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27 (6): 667-76.
30. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007; 133 (6): 1814-20.
31. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tirlbelli C y cols. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (7): 877-83.
32. Brauersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (8): 727-35.
33. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 835-8.
34. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343 (20): 1467-76.
35. Montecucco F, Mach F. Does non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increase cardiovascular risk? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8 (4): 301-7.
36. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259 (5091): 87-91.
37. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22 (5): 347-52.
38. El-Assal O, Hong F, Kim WH, Radaeva S, Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol* 2004; 1 (3): 205-11.
39. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 209-14.
40. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005; 146 (8): 3417-27.
41. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci* 2009; 54 (2): 177-82.
42. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E y cols. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1175-83.
43. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. Insulin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14 (4): 200-4.





Original / *Nutrición enteral*

## Serum Zn levels in dysphagic patients who underwent endoscopic gastrostomy for long term enteral nutrition

Carla Adriana Santos<sup>1</sup>, Jorge Fonseca<sup>1</sup>, José Brito<sup>2</sup>, Tânia Fernandes<sup>2</sup>, Luísa Gonçalves<sup>2</sup> and António Sousa Guerreiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GENE. Enteral Feeding Group. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal. <sup>2</sup>WDXRF Lab. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Campus Universitário. Almada. Portugal. <sup>3</sup>Centro Hospitalar de Lisboa Central. Hospital de Santa Marta. Portugal.

### Abstract

**Background and aims:** Dysphagic patients who underwent endoscopic gastrostomy (PEG) usually present protein-energy malnutrition, but little is known about micronutrient malnutrition. The aim of the present study was the evaluation of serum zinc in patients who underwent endoscopic gastrostomy and its relationship with serum proteins, whole blood zinc, and the nature of underlying disorder.

**Methods:** From patients that underwent gastrostomy a blood sample was obtained minutes before the procedure. Serum and whole blood zinc was evaluated using Wavelength Dispersive X-ray Fluorescence Spectroscopy. Serum albumin and transferrin were evaluated. Patients were studied as a whole and divided into two groups: head and neck cancer (HNC) and neurological dysphagia (ND).

**Results:** The study involved 32 patients (22 males), aged 43-88 years: HNC = 15, ND = 17. Most (30/32) had low serum zinc, 17/32 presented normal values of whole blood zinc. Only two, with traumatic brain injury, presented normal serum zinc. Serum zinc levels showed no differences between HNC and ND patients. There was no association between serum zinc and serum albumin or transferrin. There was no association between serum and whole blood zinc.

**Conclusions:** Patients had low serum zinc when gastrostomy was performed, similar in HNC and ND, being related with prolonged fasting and unrelated with the underlying disease. Decrease serum zinc was unrelated with low serum proteins. Serum zinc was more sensitive than whole blood zinc for identifying reduced zinc intake. Teams taking care of PEG-patients should include zinc evaluation as part of the nutritional assessment, or include systematic dietary zinc supply.

(Nutr Hosp. 2014;29:359-364)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7035

Key words: Zinc. Gastrostomy. PEG. Dysphagia. Malnutrition.

### ZINC SÉRICO EN PACIENTES CON DISFAGIA SOMETIDOS A GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA PARA NUTRICIÓN ENTERAL PROLONGADA

### Resumen

**Objetivos:** Pacientes con disfagia sometidos a Gastrostomía Endoscópica (PEG) presentan malnutrición calórico-proteica, mas poco se conoce acerca da malnutrición en micronutrientes. El objetivo del presente trabajo fue el estudio del zinc sérico en pacientes portadores de PEG y su relación con proteínas séricas, zinc de sangre total y enfermedades de base.

**Métodos:** De los pacientes portadores de PEG se ha obtenido antes del procedimiento. La determinación del zinc del suero y total se ha obtenido por lo método Wavelength Dispersive X-ray Fluorescence Spectroscopy. Fueron consideradas la albumina y la transferrina. Se estudiaron pacientes como un todo y se dividieron en: cáncer de cabeza y cuello (CCC) y enfermedad neurológica (EN).

**Resultados:** 32 pacientes (22 hombres), 43-88 años: CCC = 15, EN = 17. La mayoría (30/32) presento lo zinc en suero bajo. Solo dos, con lesión cerebral traumática, tenían valores normales de zinc. En la sangre total, 17/32 estaban dentro del rango normal. Sin diferencias entre los grupos CCC-EN. Sin asociación entre lo zinc sérico y la albumina o transferrina. Sin asociación entre lo zinc en suero y total.

**Conclusiones:** los enfermos presentaran zinc sérico bajo no momento de la PEG, relacionado con el ayuno prolongado y no con la enfermedad subyacente. La reducción del zinc sérico no está relacionada con las proteínas. Lo zinc sérico fue más sensible para la identificación de reducción de la ingesta. Los grupos que se ocupan de enfermos con PEG deben incluir la determinación del zinc en la evaluación o incluir el suministro de zinc.

(Nutr Hosp. 2014;29:359-364)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7035

Palabras clave: Zinc. Gastrostomía. PEG. Disfagia. Malnutrición.

**Correspondence:** Carla Adriana Cunha Santos.  
Hospital Garcia de Orta.  
Av. Professor Torrado da Silva.  
2800 Almada. Portugal  
E-mail: carla.adriana.santos@hotmail.com

Recibido: 28-VII-2013.  
1.ª Revisión: 13-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## Introduction

Trace elements are required in small amounts for normal metabolism. Zinc (Zn) is one of the most important and is involved in three major types of functions, catalytic, regulatory and structural<sup>1-3</sup>. The World Health Organization highlighted Zn deficiency as one the 10 major factors contributing to disease in developing countries<sup>4</sup>. Usually, it is caused by deficient ingestion or inherited Zn deficiency<sup>5</sup> but, even in developed countries, the risk of developing Zn deficiency is high in vulnerable groups such as the elderly<sup>2,6</sup>, alcoholics<sup>1</sup> and patients with chronic diseases.<sup>7</sup> Zn deficiency can also be associated with short bowel syndrome, excessive GI losses (diarrhea, emesis, and high output fistulas) and long term parenteral nutrition<sup>8</sup>. The most widely used marker of Zn status is serum concentration which correlates reasonably well with intake<sup>1</sup>. Serum Zn levels are a marker of therapeutic and prognostic response<sup>9,10</sup>. As Zn is mainly transported in plasma bound to albumin and other proteins, the interpretation of plasma Zn must be taken together with changes in those proteins.

Dysphagia is a discomfort during swallowing, or during the progression of the alimentary bolus<sup>11</sup>. It may occur in the setting of a neurological disorder or an obstructive disease, most frequently a head or neck cancer. Whatever the underlying disease, dysphagia reduces the oral intake by decreasing swallow efficacy and safety, leading to depletion of macronutrients and micronutrients. Dysphagic patients need nutritional support. When oral intake is insufficient, and there is no other disturbance of digestive tract, tube feeding is the obvious option. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is the gold standard if tube feeding is required for longer than 3 weeks, being associated with less treatment failures and achieving better nutritional support than long-term nasogastric feeding tubes.<sup>12</sup> Long term dysphagic patients with neurological disease or head or neck cancer, referred for endoscopic gastrostomy, frequently present with protein-calorie malnutrition. To the best of our knowledge, there are no systematic studies evaluating Zn or other trace elements in patients that underwent endoscopic gastrostomy, although Zn is essential in vital functions<sup>13</sup> including the immune response<sup>14,15</sup> which is important for these patients with burden diseases. Our hypothesis were that: (i) dysphagic patients that underwent endoscopic gastrostomy had low serum Zn concentrations, resulting from a large period of low ingestion, unrelated with the dysphagia cause, (ii) these variations were independent of serum proteins variations, and (iii) serum Zn would be more strikingly lower than whole blood Zn reflecting the slower changes of intracellular Zn that occur in the blood cells, a major component of whole blood Zn. In order to evaluate these hypothesis four aims were established for the present study.

## Aims

The aims of our study were:

1. Evaluation of serum Zn concentration in dysphagic patients referred to gastrostomy for long term enteral nutrition.
2. Comparison of the serum concentration of Zn between two groups of long term dysphagic patients that underwent endoscopic gastrostomy: patients with head and neck cancer or with neurological dysphagia.
3. Evaluation of the association between serum concentration of Zn and serum albumin and transferrin, serum markers of malnutrition and/or inflammation.
4. Evaluation of the association between serum Zn and whole blood Zn.

## Patients and methods

We studied consecutive adult patients that were referred and underwent endoscopic gastrostomy in order to have nutritional support for long term dysphagia. All adult patients were invited to participate. The only exclusion criteria were age < 18 years and refusal to be included in the study. All other patients were included. Two main study groups were examined: head and neck cancer (HNC) and neurological dysphagia (ND). HNC patients included oesophageal proximal cancer. The group of neurologic patients included acute and chronic disorders. Nutritional Risk Screening –NRS 2002– presented a score  $\geq 3$  in every patient, signalling the nutritional risk, but, as most of these patients have important speech difficulties due to neurological disorders or head and neck cancer, nutritional assessment tools depend on oral communication were unreliable. Global nutritional assessment relied mostly in objective evaluation, using anthropometry and serum data, including albumin and transferrin. Albumin < 35 g/l and transferrin < 2,0 g/l were considered suggestive of malnutrition. Body Mass Index (BMI) was obtained in most patients using the equation Weight/Height<sup>2</sup>. If patients were bedridden, and could not stand up for weight and height evaluation, BMI was estimated using the Mid Upper Arm Circumference and regression equations described by Powell-Tuck/Hennessy, which was previously been used and proved to provide a reliable BMI estimation in PEG-patients.<sup>16</sup> BMI was considered normal if  $\geq 18,5$  and low if < 18,5.

From these patients that underwent endoscopic gastrostomy a blood sample was obtained minutes before the procedure, in order to contribute to nutritional evaluation. Blood samples were obtained between 8:00 and 10:00 AM following at least 12 hours of fasting. Part of the blood sample of each patient was used for the standard PEG-patient evaluation,

including serum proteins. Other part of the blood sample was split into two glasses of metal-free tubes for Zn evaluation, as follow: 1) venous blood samples were collected into heparin trace elements tube for determination of Zn in whole blood (3,5 ml of blood) and 2) a tube for centrifugation for serum Zn determination (7,5 ml of blood). After centrifugation samples were kept frozen (-80°C) until the analysis. After unfreezing all samples were submitted to analysis. The Zn composition of the serum and Zn of whole blood was detected using Wavelength Dispersive X-ray Fluorescence Spectroscopy (WDXRF). Serum Zn was considered normal in the range 70-120 µg/dl; Whole blood Zn was considered normal in the range 440 a 860 µg/dl<sup>17,18</sup>. Albumin ≥ 35 g/l and transferrin ≥ 2,0 g/l were considered normal concentration.

This study was approved by the Hospital Ethics Committee. All subjects were informed of the purpose and procedures of the study and gave their informed consent.

### Statistical analysis

The statistical analysis was done with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL), version 19.0. All statistical tests were performed at the 5% level of significance. Independent Samples t-test was used to assess the difference between the group of patients with low zinc concentration and normal albumin/transferrin concentration and the group of patients with low zinc concentration and low albumin/transferrin concentration. Cut-off points were established according with the normal values defined above. For equality of variances, the Levene's Test was used. Association between serum zinc and whole blood zinc, serum albumin and serum transferrin has been assessed using the Spearman correlation coefficient.

### Results

This cross sectional analytical study involved 32 dysphagic patients (22 males and 10 females with age range 43-88 years) who were admitted for gastrostomy. Two main study groups were examined: the first one group with head and neck cancer (HNC: 15 patients) and

| Table I<br>Characteristics of the study population |    |              |
|----------------------------------------------------|----|--------------|
| Value obtained                                     | n  | %            |
| <i>Clinical Characteristics</i>                    |    |              |
| <b>Age</b>                                         |    | <b>Years</b> |
| Max                                                |    | 88           |
| Min                                                |    | 43           |
| Mean                                               |    | 67,25        |
| <b>Gender</b>                                      |    |              |
| Female                                             | 10 |              |
| Male                                               | 22 |              |
| <b>Diagnosis</b>                                   |    |              |
| Dementia                                           | 3  |              |
| Stroke                                             | 6  |              |
| Traumatic Brain Injury                             | 2  |              |
| Other neurological diseases                        | 6  |              |
| Oesophageal cancer                                 | 4  |              |
| Laryngeal cancer                                   | 6  |              |
| Pharyngeal cancer                                  | 3  |              |
| Mouth cancer                                       | 1  |              |
| Cervical cancer mass                               | 1  |              |

the second with neurological dysphagia (17 patients). HNC patients were mostly, laryngeal (n = 6), pharyngeal (n = 3), and proximal oesophageal cancer (n = 4). The group of neurologic patients comprises mainly stroke, traumatic brain injury and dementia. Table I shows the characteristics of the study population including the demographic data (age and gender), and the distribution of underlying diseases causing dysphagia.

All patients had at least one month with dysphagia after the diagnosis of the underlying disease before the PEG procedure. All of them had oral ingestion under 50% of caloric needs. All patients were clinically stable at the moment of sample collection, as gastrostomy is performed only in patients with stable conditions and unstable patients are excluded or postponed.

Only 10 patients presented low Body Mass Index, and 23 had normal BMI. Conversely, only 8 patients displayed normal serum albumin and transferrin and all of them had also normal BMI. The other 24 patients exhibited low albumin and/or transferrin values suggestive of malnutrition. Table II shows low values in absolute values and percentage for serum Zn, whole

| Table II<br>Values in absolute values and percentage |              |     |                      |      |           |     |
|------------------------------------------------------|--------------|-----|----------------------|------|-----------|-----|
| Parameters                                           | Patients     |     |                      |      |           |     |
|                                                      | Neurological |     | Head and neck cancer |      | All group |     |
| Low parameters                                       | n            | (%) | n                    | (%)  | n         | (%) |
| Serum Zn (<70 µg/dl)                                 | 15           | 88% | 15                   | 100% | 30        | 94% |
| Zn whole blood(<440 µgZn/gHb)                        | 7            | 41% | 8                    | 53%  | 15        | 47% |
| Albumin (<3.5 g/dl)                                  | 10           | 59% | 6                    | 40%  | 16        | 50% |
| Transferrin (< 2.0 g/l)                              | 11           | 65% | 10                   | 66%  | 21        | 66% |

blood Zn, albumin and transferrin of the two groups of dysphagic patients. Most patients, 30/32 (94%), had low serum Zn concentrations. Only two patients presented normal serum concentration for Zn, albumin and transferrin. These were neurosurgical patients with traumatic brain injury. They both suffered an acute trauma, having presented an adequate intake prior to the accident. More than half, 17/32, (53%) of the patients, present normal values of whole blood Zn.

When we divided into two groups the group of neurological dysphagia show 88% (15) of patients had low serum Zn concentration. All HNC patients (100%) presented low serum Zn status. For albumin, 50% of patients presented a low serum albumin, 40% of head and neck cancer and 59% of neurological group. Transferrin presented values under normal in 66% of patients, 66% for HNC and 65% for ND. No differences were found between patients with head and neck cancer and patients with neurological dysphagia for their serum zinc levels, as shown by the t test ( $p = 0.688$ ). Therefore the origin of dysphagia does not seem to relate with serum Zn levels.

No association between serum zinc and serum albumin ( $p = 0.307$ ) and serum transferrin ( $p = 0.340$ ) has been detected, as assessed by the Spearman correlation coefficient. Similarly, no association seems to exist between serum and whole blood zinc association ( $p = 0.162$ ).

## Discussion

Patients suffering from long standing dysphagia present a very high risk of developing malnutrition due to the reduced oral intake and the wasting effects of the underlying disease. Long standing dysphagia may occur in the sequence of a neurological disorder or a head or neck cancer. The prevalence of swallowing disorders is very high in patients with acute or chronic neurological disease<sup>19</sup>, so these patients are always at nutritional risk including Zn deficiency. Head and neck cancer patients, including oral, pharyngeal, laryngeal and proximal oesophageal cancer, also suffer from dysphagia, caused by obstruction due to cancer growth. These patients frequently developed severe malnutrition and caquexia<sup>20</sup>, induced by direct cancer effects, cancer anorexia, personal characteristics and treatment. Although malnutrition is usual feature, nutritional assessment of these dysphagic patients is difficult because the same disorders that induce dysphagia also cause impaired speech capacities. Nutritional assessment tools that need dialog with the patients are frequently useless. Enteral feeding teams frequently depend on objective evaluations, as anthropometry<sup>21,22</sup> or laboratory data for nutritional evaluation. Our patients had variable BMI values but most of them displayed low serum albumin and/or transferrin. To the best of our knowledge, this reflects an on-going malnutrition progression, serum proteins dropping first, BMI being affected when the malnutrition advances.

Trace elements requirements in critically ill patients are unknown<sup>23</sup>. Requirements in several diseases, like cancer, progressive neurological disease, stroke, and brain injury patients are, probably, greater than in healthy individuals. The increase requirements due to increased metabolic states, pre-existing deficiencies or increased body losses can lead to deficiency of one or more elements. These deficiencies can be clinically evident or may develop as subclinical deficiency states<sup>1</sup>. Classical syndromes with typical signs and symptoms of deficiencies are well identified and increase the risk of poor outcomes and increased costs for health services. However, subclinical deficiencies of trace elements, with biochemical or physiological consequences, may be more frequent and those subclinical deficiencies may have important adverse health effects in undernourished patients.

Serum Zn concentration is the easiest and most commonly used marker of Zn status<sup>24</sup>. Unlike other micronutrients there is no storage form of Zn in body, but serum Zn correlates reasonably well with intake<sup>1</sup>. In our study values were compared with the literature<sup>16,17</sup>. Low serum Zn levels was found in 30 from 32 dysphagic patients (94%) and serum Zn concentrations were severely decreased (mean: 46 µg/dl)<sup>17,18,25</sup>.

One of the aims of our study was to compare serum concentration of Zn in the two major groups of long term dysphagic patients. Serum Zn was decreased in most of the patients of both HNC and ND groups. We found similar results for each one. For HNC and ND we found low values in serum Zn concentration (respectively 100%-88%), whole blood Zn concentration (respectively 53%-41%), serum albumin (respectively 40%-59%) and serum transferrin (respectively 66%-65%). All patients demonstrate a high prevalence of low serum concentration of nutritional markers. There was no significant difference in the two groups of patients. Only two patients presented with normal values ( $> 70$  µg/dl). They were neurosurgical patients with traumatic brain injury. They both suffered an acute trauma, with an adequate oral intake prior to the accident. Acute traumatic brain injury patients displayed a normal serum Zn, not because of the nature of the underlying lesion, but because they were hospitalized since the beginning of the disorder causing dysphagia, and benefited from adequate nutritional support. So, the significant fall in serum Zn concentration of our patients seems related to the prolonged starvation induced by dysphagia and unrelated with the nature of the underlying disease. Acute traumatic brain injury patients had normal

Another aim of our study was to evaluate the relationship of serum concentration of Zn with total serum proteins, albumin and transferrin, serum markers of malnutrition and/or inflammation. Low serum Zn may be related with serum proteins through two mechanisms: (i) serum proteins and Zn may decrease in parallel, as a direct consequence of starvation; (ii) approximately 70% Zn in serum binds to serum



albumin<sup>26</sup> and serum Zn may decrease when albumin concentration falls. In our study, decreased serum Zn was found both in patients with normal and low albumin and with normal and low transferrin. Globally, decreased serum Zn cannot be ascribed to reduce albumin binding capacity. In the other hand, we identified a large number of patients with low serum Zn and normal albumin and transferrin. Most likely because the lack of major Zn reserves, serum Zn level seems to be more sensitive to shorter starvation periods than albumin or transferrin.

Serum Zn and whole blood Zn were compared with reference value. More than half, 53% of the patients, present normal values in Zn whole blood concentration, but, almost all patients present low serum Zn, only two patients present normal serum Zn. Whole blood Zn represents intracellular and extracellular Zn. Although serum Zn reflects reasonably daily intake, intracellular Zn has a much slower turnover and is less sensitive to progressive starvation. In order to identify patients that require Zn supplementation, serum Zn seems to be more sensitive and more useful than whole blood Zn. The data provided by the present study suggests that measuring whole blood Zn or even, as a possible alternative, measuring blood cell Zn, would not provide useful information for nutritional support of these patients.

This study supports the notion that patients with prolonged dysphagia are at risk of development of Zn deficiency. Zn deficiencies may develop subclinically and serum Zn evaluation should be included in the evaluation of dysphagic patients and, probably, in the evaluation of all malnourished patients, whatever the cause. Nevertheless, evaluating Zn serum concentrations is far from being easily available in many hospitals and health facilities. In our experience almost all patients presented serum Zn concentrations severely decreased. In dysphagic patients, serum Zn deficiency seems to be more frequent and earlier than dropping of serum proteins or BMI lowering. In dysphagic patients, if laboratory evaluation of Zn serum concentrations is not available, Zn deficiency should be assumed as very probable and supplementation should be provided, even without previous laboratory data.

## Conclusions

In our experience most dysphagic patients had low Zn concentration when gastrostomy was performed and intensive nutritional support begun. This significant decrease in serum Zn concentration was found in patients with head and neck cancer as well as in neurological patients and seems to be related with prolonged fasting and unrelated with the nature of the underlying disease. Decrease in serum Zn concentration is unrelated with low serum proteins and a normal albumin level does not exclude Zn deficiency. Serum Zn is

more sensitive than whole blood Zn for identifying Zn reduced intake.

As Zn is not routinely evaluated, the authors suggest that teams taking care of PEG-feed patients should include serum Zn concentration as part of the nutritional assessment, or include systematic dietary Zn supply in the nutritional therapy protocol.

## References

1. Shenkin A. Basics in clinical nutrition: Physiological function and deficiency states of trace elements. *e-SPEN* 2008; 3: e255-8.
2. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 4: 1342-65.
3. Tapieiro H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003; 57: 399-411.
4. Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M. Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions? *BMJ* 2005; 12: 347-9.
5. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-24.
6. Johnson KA, Bernard MA, Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 773-99.
7. Tinoco-Veras CM, Bezerra Sousa MS, da Silva BB et al. Analysis of plasma and erythrocyte zinc levels in premenopausal women with breast cancer. *Nutr Hosp* 2011; 2: 293-7.
8. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei HA. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2012; 2: 161-4.
9. Oyama T, Kawamoto T, Matsuno K, Osaki T, Matsumoto A, Isse T, Nakata S, Ozaki S, Sugaya M, Yasuda M, Yamashita T, Takenoyama M, Sugio K, Yasumoto K. A case-study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumour markers (CEA, SCC and SLX) in non small cell lung cancer patients. *Anti-Cancer Res* 2003; 23: 605-12.
10. Kopa ski Z, Piekoszewski W, Habiniak J, Wojewoda T, Wojewoda A, Schlegel-Zawadzka M, Sibiga W. The clinical value of the determinations in the serum of zinc concentration in women with breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39 (Suppl. 2): 84-6.
11. Cecconi E, Di Piero V. Dysphagia-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Neurol Neurosci* 2012; 30: 86-9.
12. Löser, G, Aschl, X, Hébuterne, E.M.H. Mathus-Vliegen, M, Muscaritoli Y, Niv H, Rollins P, Singer RH Skelly. ESPEN Guidelines on enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clinical Nutrition* 2005; 24: 848-61.
13. Chimienti F, Aouffen M, Favier A, Seve M. Zinc homeostasis-regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 323-38.
14. Ibs KH, Rink L. Zinc altered immune function. *J Nutr* 2000; 130: 1452-6.
15. Tanzer F, Yaylaci G, Ustald M, Yönm O. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7-11 year-old children with different socioeconomic backgrounds. *Int J Vitam Nutr Res* 2004; 74: 52-6.
16. Pereira M, Santos C, Fonseca J. Body Mass Index Estimation on Gastrostomy Patients using the Mid Upper Arm Circumference. *J Aging Res Clin Practice* 2012; 3: 252-5.
17. RS Gibson. Principles of Nutritional Assessment. New York : Oxford University Press, 1990. pp. 543-53.
18. Grohnert MO, Dúran CC, Olguín MA, Dagach-Imbarack RU. Cobre y Zinc en nutrición humana. Ángel Gil Hernández. Tratado de Nutrición. Madrid : Panamericana, 2010, Vol. III, 973-96.
19. Langdon C, Blacker D. Dysphagia in stroke: a new solution. *Stroke Res Treat* 2010. p. 570403.
20. Grilo A, Santos CA, Fonseca J. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy for Nutritional Palliation of Upper Esophageal



- Cancer Unsuitable for Esophageal Stenting. *Arquivos de Gastroenterologia* 2012; 49: 227-31.
21. Fonseca J, Santos C. Anatomia aplicada à clínica: Antropometria na avaliação nutricional de 367 adultos submetidos a gastrostomia endoscópica. *Acta Med Port* 2013; 3: 212-8.
  22. Fonseca J, Santos C. Anthropometry for nutritional assessment of dysphagic adults who underwent endoscopic gastrostomy: experience with 367 patients. *Clin Nutr* 2013; 32(Suppl. 1): S86.
  23. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 548-62.
  24. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 2040S-51S.
  25. Izinger M, Krisquänke B, Binder B. Acquired zinc deficiency due to long-term tube feeding 2011; 21: 633-4.
  26. Obara H, Tomite Y, Doi M. Serum trace elements in tube-fed neurological dysphagia patients correlate with nutritional indices but do not correlate with trace element intakes: case of patients receiving enough trace elements intake. *Clin Nutr* 2008; 27: 587-93.



Original / *Nutrición enteral*

# Ultrasound-guided percutaneous “push - introducer” gastrostomy is a valuable method for accessing the gastrointestinal tract

Stanislaw Klek<sup>1</sup>, Adam Hermanowicz<sup>2</sup>, Jerzy Salowka<sup>1</sup>, Tomasz Cegielný<sup>1</sup>, Konrad Matysiak<sup>3</sup>, Michael Chourdakis<sup>4</sup> and Piotr Szybinski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stanley Dudrick's Memorial Hospital. General and Oncology Surgery Unit. Skawina. Poland. <sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery. Medical University of Białystok. Poland. <sup>3</sup>Chair of General. Gastroenterology and Oncology and Plastic Surgery. Medical University of Poznań. Poland. <sup>4</sup>School of Medicine. Aristotle University of Thessaloniki. Greece.

## Abstract

Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is the most effective and least invasive method for enteral nutrition (EN). The most common system for PEG is the ‘pull’ technique, which is not available in case endoscopy cannot be performed. The ‘push’ technique may be an option if effective identification of the abdominal structures can be achieved. X-ray or ultrasonography can be used for that purpose. The aim was to assess the clinical value of ultrasound-guided ‘push’ gastrostomy. A retrospective analysis of eleven patients (6 F, 5 M, mean age 65.1) including the procedure itself, complication rate, and cost was conducted. In all eleven patients the surgery was successful, and EN was introduced 4-6 hours afterwards. Complications included pain requiring removal of a supporting stitch (n = 1) and balloon deflation (n = 1). All patients were successfully fed enterally. Ultrasound-guided ‘push’ technique gastrostomy should become a method of choice if the ‘pull’ method is unavailable.

(Nutr Hosp. 2014;29:365-369)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7127

Key words: *Ultrasound. Percutaneous gastrostomy. PEG. Enteral nutrition.*

## Introduction

Enteral nutrition should be administered when oral feeding is impossible, contraindicated or insufficient and the gastrointestinal tract is accessible and functional.<sup>1,2</sup> The general rule is to obtain maximum safety and comfort for the patient using the wide range of equipment available.<sup>3</sup> Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) has become a method of choice for en-

## LA GASTROSTOMÍA PERCUTÁNEA POR ULTRASONIDO “PUSH-INTRODUCER” ES UN MÉTODO VÁLIDO PARA ACCEDER AL TRACTO GASTROINTESTINAL

### Resumen

La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) es el método más eficaz y menos invasivo para la nutrición enteral (NE). El sistema más frecuente para la GEP es la técnica ‘pull’, que no está disponible en el caso de que la endoscopia no se pueda realizar. La técnica ‘push’ puede ser una opción si se consigue una identificación efectiva de las estructuras abdominales. Para este propósito, se pueden usar los rayos X o la ecografía. El objetivo fue evaluar la validez clínica de la gastrostomía ‘push’ guiada por ecografía. Se realizó un análisis retrospectivo en 11 pacientes (6 M, 5 H, edad media 65,1) que incluía el propio procedimiento, la tasa de complicaciones y el coste. En los 11 pacientes la cirugía fue exitosa y la NE se introdujo a las 4-6 horas. Las complicaciones incluían dolor, que requirió la retirada del punto de soporte (n = 1), y el deshinchado del globo (n = 1). A todos los pacientes se les alimentó con éxito entéricamente. La técnica de gastrostomía ‘push’ guiada por ecografía debería convertirse en el método de elección cuando la técnica ‘pull’ no esté disponible.

(Nutr Hosp. 2014;29:365-369)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7127

Palabras clave: *Ultrasonido. Gastrostomía percutánea. GEP. Nutrición enteral.*

teral nutrition (EN) in all age groups since its introduction in 1980<sup>4</sup>. This technique should be considered if enteral feeding is necessary for >3-4 weeks<sup>3</sup>.

Tube placement is usually performed in the endoscopic suite or at the bedside using intravenous conscious sedation and local anesthesia. Those techniques include percutaneous endoscopy gastrostomy (PEG) or PEG-jejunoscopy (PEG-J) as well as direct percutaneous jejunoscopy (D-PEJ). Several PEG placement techniques can be used, but the most common is the pull procedure originally described by Gauderer and Ponsky<sup>4</sup>. In cases that present technical difficulties, such as the impossibility of a safe passage through the esophagus because of a tumor, infiltration or stenosis, resulting in a lack of transillumination, PEG placement is impossible and even dangerous. Similar problems may occur with endoscopic gastric distension or endos-

**Correspondencia:** Stanislaw Klek.  
Stanley Dudrick Memorial Hospital.  
15 Tyniecka Street.  
32-050 Małopolska. Skawina. Poland.  
E-mail: klek@poczta.onet.pl

Recibido: 11-XI-2013.  
Aceptado: 14-XI-2013.

copically visible focal finger invagination<sup>3</sup>. In those cases, surgical gastrostomy, which is an invasive procedure, is often the only option for enteral access. However, less invasive measures would be preferable.

The so-called ‘push’ variant for gastrostomy placement requires only the distension of the stomach, without the need for transillumination. The former can be obtained by gas insufflation or filling with fluid, such as water or a contrast agent. In those cases, the feeding tube is placed over a Seldinger wire or using the ‘introducer’ and peel-away cannula. The procedure must be conducted under radiologic or sonographic guidance. ‘Push’ methods are used relatively rarely because they pose a much greater risk of failure or complications.

The aim of this study was to analyze whether ultrasound-guided gastrostomy tube placement can be a safe and effective method for EN in patients in whom conventional PEG placement is impossible, provided that it is performed carefully.

## Materials and method

A retrospective analysis of eleven patients (6 F, 5 M, mean age 65.1), treated at surgical centers in Białystok, Poznań and Skawina in Poland, was performed.

The main inclusion criteria were the indication for enteral nutrition and the inability to perform routine PEG placement (established by failed attempt to perform endoscopy). In all patients, the gastrointestinal tract was functional, and it was possible to access the stomach percutaneously via a thin nasogastric tube.

The nutritional status was assessed with Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) and Subjective Global Assessment (SGA). Both scales are obligatory in Polish hospitals.

The primary diseases were as follows: esophageal cancer (n = 6), head and neck cancer (n = 2), stenosis of the esophagus after chemical damage (n = 2), and sarcoma of the neck (n = 1).

Informed consent for the surgical procedure, the medical and nutritional treatment and the use of photographs was obtained from all of the patients or their legal caregiver(s). Approval from the Institutional Ethics Committee of hospital in Skawina was obtained, and the study was conducted following the World Medical Association Declaration of Helsinki.

## Technique

The tube insertion was performed under general and local anesthesia after the placement of a thin (10 Cherrier, FloCare, Nutricia Polska Ltd., Poland) nasogastric tube. A single dose of an intravenous antibiotic was administered 30 minutes before the operation. The patient was placed in a supine position.

The stomach was filled with 1000 ml of water via the fine-bore (10 Cherrier) nasogastric tube, and an ultra-

sound scan was performed with a 7.5 MHz probe GE Logiq 5 and Voluson E8 (General Electric (GE) Healthcare, UK/USA). The stomach was located, and its location below the abdominal wall was confirmed. (Figs. 1 and 2) If there was not a clear contact between the abdominal and gastric walls, an additional 500 ml of water was infused. After the confirmation of the contact, a Freka Pexact (Fresenius Kabi, Germany) gastrostomy set was used to perform the procedure.

After sterilizing the skin, the anterior abdominal wall was punctured with two double needles with polyvinyl thread, and the gastropexy sutures were created (Figs. 3 and 4). The abdominal wall was punctured with peel-away cannula, and a 15 Ch balloon gastrostomy catheter was inserted (Fig. 5). When the water began to flow through the gastrostomy, the balloon was filled with 10 ml of water. The placement of the gastrostomy tube was then confirmed with ultrasonography (Fig. 6).

## Results

The gastrostomy placement was successful in all patients. The mean duration of the procedure was 7.5 minutes (5.5-14.4). The administration of enteral nutri-

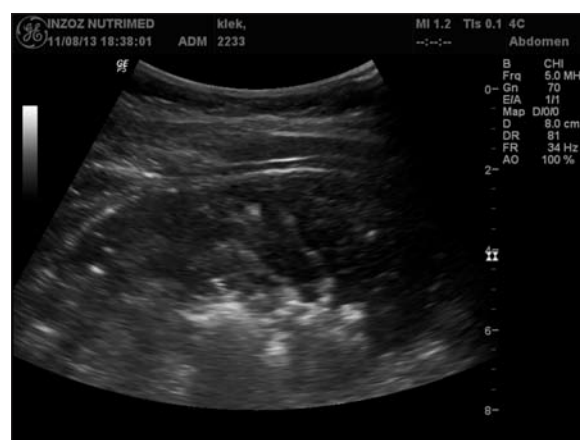


Fig. 1.—Initial ultrasound examination used for the location of the stomach – 3.5 MHz probe.

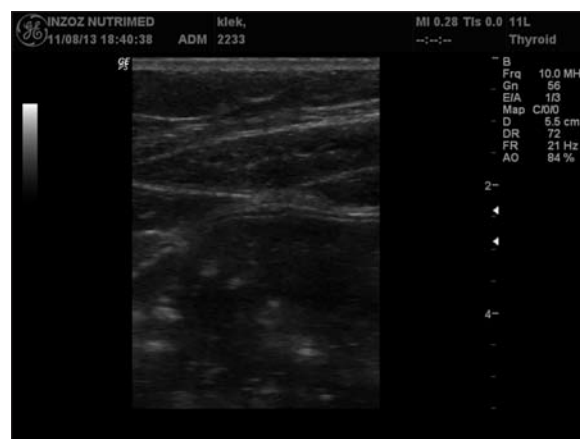


Fig. 2.—Precise puncture site identification – 7.5 MHz probe.

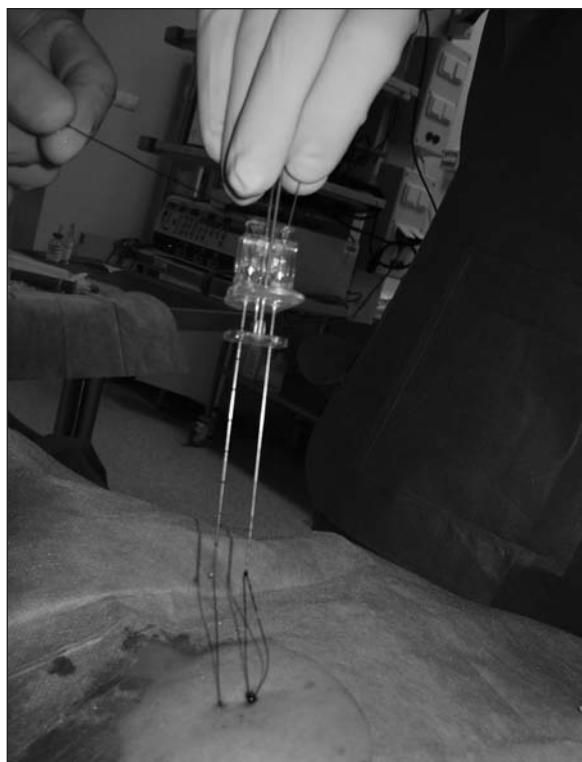


Fig. 3.—First gastropexy suture placement.



Fig. 4.—Second gastropexy suture placement.

tion commenced after 4-6 hours with a standard isocaloric diet.

Complications were observed in 2 (18%) of the patients. These were minor technical complications that included the following:

- Deflation of the catheter's balloon, requiring reinsertion of a new balloon catheter (the reinsertion was uncomplicated)
- Postoperative pain, resulting in the removal of one of the gastropexy sutures after 3 days. The pain was the result of the contact between the left lower rib's periosteum and the suture and abated immediately following the suture's removal.



Fig. 5.—Puncture of the abdominal wall with peel-away cannula.

No postoperative complications were observed in the remainder of the patients. The mean duration of hospital stay was 2.5 day [range: 2-5]. All of the patients were discharged from the hospital and successfully fed afterwards using bolus methods at long-term facilities. The follow-up for 6 months did not reveal any complications. The nutritional status of the patients improved significantly after treatment.



Fig. 6.—Insertion of the feeding tube.



Fig. 7.—Ultrasound confirmation of the gastrostomy placement – 3.5 MHz probe.



The cost of the procedure was calculated as the cost of the hospital stay plus the cost of the procedure, which was approximately 700 EURO.

## Discussion

Tube feeding is the method of choice when enteral nutrition is recommended and an oral diet cannot be administered due to the dysfunction of the upper gastrointestinal tract<sup>1</sup>. PEG placement should always be considered a 'gold standard,' as it is a safe procedure that is minimally invasive with a very low rate of complications<sup>3,5-7</sup>. The safe placement of a PEG tube, however, requires successful gastroscopy, the location of the puncture site and the transillumination of the stomach through the abdominal wall<sup>3</sup>. Impaired coagulation, severe ascites, peritonitis, local esophageal or general gastrointestinal obstruction are considered to be absolute contraindications<sup>3,4,8</sup>. Ascites, peritoneal dialyses, obesity, enlargement of the spleen and/or liver and distorted anatomy are considered to be relative contraindications<sup>8-10</sup>.

Major complications related to PEG are colonic perforation, esophageal tears, small bowel injury, liver or splenic injury, tube migration with or without intestinal obstruction, gastrointestinal bleeding and site or generalized infection. These complications have been reported with variable incidence (5% to 17%) in published series<sup>3-5,11,12</sup>. Predisposing factors include anatomic anomalies in up to 50% of cases<sup>3</sup>. Patients, in whom the transverse colon lies anterior to the stomach are predisposed to colonic injury during a PEG procedure<sup>3,11</sup>.

Transillumination during endoscopy ensures a safe PEG placement and the avoidance of the above-mentioned complications, but it is impossible when an endoscopy cannot be performed. Historically, those patients only qualify for traditional surgery. With the introduction of the 'push' technique for tube placement, many patients in whom there is no endoscopic access to the stomach may be able to avoid the surgery that was previously their only option.

The other may qualify for a less invasive procedure, which is the percutaneous gastrostomy with the 'push' technique enhanced by an introducer. This method requires insufflation of the stomach and either radiologic or ultrasound guidance. The latter is more feasible because it does not require a contrast agent or an X-ray. Although the ultrasound-guided introducer procedure has been known for many years, it has not been implemented into everyday practice.

The aim of our study was to analyze whether ultrasound-guided gastrostomy tube placement can be a safe and effective method for enteral nutrition in patients in whom PEG placement is impossible. It was proven to be effective in all of the patients who were unable to undergo the standard placement. The complications after the procedure can be described as minor and manageable, which emphasizes the efficacy of the

method. The complication rate was comparable to or lower than the complication rate described by other authors<sup>3,4,8,11,12</sup>.

The minor complications that were observed in our study have also been described by other authors, who even observed them in 50% of their patients<sup>3,4,10,13,14</sup>. In our series, the number of postoperative complications reached only 18.1% and were easily managed. Moreover, the cost of the procedure was relatively low, approximately 700 EURO, showing that the method is also cost-effective.

## Conclusions

The ultrasound-guided 'push-introducer' gastrostomy technique should be recommended over open surgical techniques when the 'pull' method of PEG placement is unavailable and enteral nutrition is necessary. It represents a clinically effective and valuable option.

## Conflicts of interest

None declared.

## Statement of authorship

All authors state that they have made substantial contributions to the study and that they give their approval to the final version of the manuscript.

## Acknowledgements

Stanislaw Klek was the coordinator of the trial. He was responsible for the conception and contributed to the experimental design, data interpretation and writing of the manuscript. All authors critically revised the intellectual content of the study and contributed to the writing of the manuscript, the data and statistical analysis and the data collection.

## References

1. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearson K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, von Meyenfildt M, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Berger SA, Zarling EJ. Colocutaneous fistula following migration of PEG tube. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 86-8.
2. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 224-44.
3. Sobotka L et al. Basics in Clinical Nutrition. Galen, 2007.
4. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant R Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-5.



5. Baere de T, Chapot R, Kuoch V, Chevallier P, Dellile JP, Domenge C, Schwaab G, Roche A. Percutaneous gastrostomy with fluoroscopic guidance: single-center experience in 500 consecutive cancer patients. *Radiology* 1999; 210: 651-4.
6. Bleck JS, Reiss B, Gebel M, Wagner S, Strassburg CP, Meier PN, Boozari B, Schneider A, Caselitz M, Westhoff-Bleck M, Manns M. Percutaneous sonographic gastrostomy: method, indications, and problems. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 941-5.
7. Lorentzen T, Skyoldbye B, Nolsoe C, Torp-Pedersen S, Mygind T. Percutaneous gastrostomy guided by ultrasound and fluoroscopy. *Acta Radiol* 1995; 36: 159-62.
8. Loser C, Asch G, Hebutterne X, Mathus-Vliegen EMH, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24: 848-61.
9. Broschius SK. Preventing complications of PEG tubes. *Dimens Crit Care Nurs* 1995; 14: 37-41.
10. DeLegge RL, DeLegge MH. Percutaneous endoscopic gastrostomy evaluation of device materials: Are we "failsafe"? *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 613-7.
11. Froehlich F, Gonvers JJ, vader JP, Dubois RW, Burnand B. Appropriateness of gastrointestinal endoscopy: risk of complications. *Endoscopy* 1999; 31: 684-6.
12. Khattak IU, Kimber C, Kiely EM, Spitz L. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children practice: complications and outcome. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 67-72.
13. Guloglu R, Taviloglu K, Alimoglu O. Colon injury following percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion. *J Laparoscopic Adv Surg Tech* 2003; 13: 69-72.
14. Segal D, Michaud L, Guimber D, Ganga-Zandzou PS, Turck D, Gottrand F. Late-onset complications of percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2001; 33: 495-500.



Original / Alimentos funcionales

## The intake of Yam (*Dioscorea bulbifera* Linn) attenuated the hyperglycemia and the bone fragility in female diabetic rats

Thaís de Salgado Rêgo<sup>1</sup>, Louise da Silva Ash<sup>1</sup>, Letícia Pessoa<sup>1</sup>, Márcia Barreto da Silva Feijó<sup>2</sup>, Juliana Leite<sup>3</sup>, Aline de Sousa dos Santos<sup>4</sup>, Carlos Alberto Soares da Costa<sup>1</sup> and Gilson Teles Boaventura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Experimental Nutrition Laboratory. College of Nutrition. Federal Fluminense University. Brazil. <sup>2</sup>Bromatology Laboratory. College of Pharmacy. Federal Fluminense University. Niterói. Rio de Janeiro. Brazil. <sup>3</sup>Department of Pathology and Veterinary Clinics. Veterinary Faculty. Federal Fluminense University. Brazil. <sup>4</sup>Physiological Sciences Department. Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes. State University of Rio de Janeiro. Brazil

### Abstract

**Introduction:** Diabetic patients have a higher risk to osteoporotic fractures. Foods, such as yam, to oppose hyperglycemia, has been used to treatment of diabetes.

**Objective:** The goal was assess the role of Brazilian yam (*Dioscorea bulbifera*) on glycemia and bone parameters of female diabetic rats.

**Methods:** Female Wistar rats with 3 months age were allocated in three groups. Control group (C, n = 6), treated with normal fat diet. Diabetic rats treated with high-fat diet without (DM, n = 8) and with (DMY, n = 8) lyophilized yam flour. After 5 weeks of the experiment, serum glucose and insulin, pancreas mass, number and area of pancreas islets were quantified. And femur parameters were analyzed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and computed tomography (CT).

**Results:** Differences were considered significant if  $P < 0.05$ . Diabetic groups showed lower ( $P < 0.05$ ): femur and pancreas mass, area of the pancreatic islets and insulin. However, DMY showed lower (-10%,  $P < 0.05$ ) concentrations of glucose to DM group. Femur, by DXA, showed lower bone mineral density, content and area in the DM group. While the DMY group showed greater (+27%,  $P < 0.05$ ) radiodensity of femoral head when compared to DM group.

**Discussion:** Brazilian yam flour supplement did not fix a defect, but alleviated the consequences of the experimental diabetic disease. It showed results to control the rise in blood glucose levels in diabetic rats, suggesting protection in oxidative agents and postpone harm in the bone.

**Conclusion:** Considering all the findings of the present study, our results suggest that yam flour does act producing benefits in the experimental diabetes.

(Nutr Hosp. 2014;29:370-375)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7046

Key words: Yam. *Dioscorea bulbifera*. Diabetes. Femur. Wistar.

**Correspondence:** Thaís de Salgado Rêgo.  
Experimental Nutrition Laboratory.  
College of Nutrition. Federal Fluminense University.  
Rua Mário Santos Braga, 30.  
Rj 24015-110 Niterói. Rio de Janeiro. Brazil.  
E-mail: thaís.nutricionista@gmail.com

Recibido: 17-VII-2013.  
1.ª Revisión: 12-XI-2013.  
Aceptado: 1-XII-2013.

### EL CONSUMO DE ÑAME (DIOSCOREA BULBIFERA LINN) ATENUÓ LA HIPERGLUCEMIA Y LA FRAGILIDAD ÓSEA EN RATAS DIABÉTICAS

#### Resumen

**Introducción:** Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. Los alimentos, como el ñame, para oponerse a la hiperglucemia, se ha utilizado para el tratamiento de la diabetes.

**Objetivos:** El objetivo era evaluar el papel de ñame brasileño (*Dioscorea bulbifera*) sobre la glucemia y el hueso parámetros de ratas diabéticas hembra.

**Métodos:** Ratas Wistar hembra con 3 meses de edad fueron asignados en tres grupos. El grupo de control (C, n = 6), tratados con dieta normal de la grasa. Las ratas diabéticas tratadas con dieta alta en grasas y sin (DM, n = 8) y con (DMY, n = 8) harina de ñame liofilizado. Después se cuantificaron 5 semanas del experimento, la glucosa y la insulina en suero, la masa páncreas, el número y el área de islotes del páncreas. Y los parámetros de fémur fueron analizados por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y la tomografía computarizada (CT).

**Resultados:** Las diferencias se consideraron significativas si  $P < 0,05$ . Grupos diabéticos mostraron menor ( $P < 0,05$ ): el fémur y la masa páncreas, el área de los islotes pancreáticos y la insulina. Sin embargo, DMY mostró inferior (-10%,  $P < 0,05$ ) concentraciones de glucosa al grupo DM. Fémur, por DXA, mostró menor densidad mineral ósea, el contenido y el área en el grupo de DM. Mientras que el grupo DMY mostró mayor (27%,  $P < 0,05$ ) radiodensidad de la cabeza femoral en comparación con el grupo de DM.

**Discusión:** Suplemento de harina de ñame brasileña no fijó un defecto, pero alivia las consecuencias de la enfermedad diabética experimental. Se mostró resultados para controlar el aumento de los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas, lo que sugiere la protección en agentes oxidantes y posponer daño en el hueso.

**Conclusión:** Teniendo en cuenta todos los resultados de este estudio, nuestros resultados sugieren que la harina de ñame actúa de producir beneficios en la diabetes experimental.

(Nutr Hosp. 2014;29:370-375)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7046

Palabras clave: Ñame. *Dioscorea bulbifera*. Diabetes. Fémur. Wistar.

## Abbreviations

AIN: American Institute of Nutrition.  
BMC: Bone Mineral Content.  
BMD: Bone Mineral Density.  
C: Control rats group.  
CT: Computed Tomography.  
DM: Diabetic rats group.  
DMY: Diabetic rats group given yam flour.  
DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry.  
HFD: High Fat Diet.  
HU: Hounsfield Unit.  
ND: Normal Diet.  
STZ: streptozotocin.  
UFF: Federal Fluminense University.  
WHO: World Health Organization.

## Introduction

There is a global epidemic of diabetes mellitus, and the number of affected is expected to rise more than 430 million by 2030<sup>1</sup>. The wide spread chronic disorder of diabetes adversely affects multiple organ systems including bones, a highly dynamic tissue that undergoes constant remodeling<sup>2</sup>. Besides, a worldwide prevalence of osteoporosis is estimated to be greater than 200 million people, with the majority being women<sup>3</sup>.

Herbal medicine is the oldest form of health care known to humanity. The use of plants and plant foods to oppose hyperglycemia has been practiced by herbalists for a long time<sup>4</sup>. The World Health Organization (WHO) expert committee has recommended that plants possessing hypoglycemic activity may provide a utilizable source of new oral antidiabetic drug, or may act as simple dietary adjuncts to the existing therapies<sup>5</sup>.

The genus *Dioscorea* has been used widely in traditional Chinese medicine to promote human health. The Pharmacopoeia of the People's Republic of China describes its employing for the treatment of several diseases including diabetes<sup>6</sup>.

The physico-chemical properties and phytochemical investigations of starch foods compounds have been studied, but little attention has been given to the tubers of *Dioscoreaceas*<sup>7</sup>, especially in Brazil, where current studies and investments on yams are incipient<sup>8</sup>. Thriving well in tropical and subtropical environmental conditions, varied yam species are satisfactorily developed in the Brazilian ecosystems, especially in the Northeast, but it still is an underutilized crop. The unknown diversity and features of *Dioscorea* in Brazil, is information blank and needs to be filled to reinforce how important is the yam as a healthy food source<sup>8</sup>.

One of the serious skeletal complications in bones is osteoporotic fractures due weakened bone strength. Both type 1 and 2 diabetic patients have a higher risk of sustaining osteoporotic fractures compared to non-diabetic patients<sup>2</sup>. In order to realize the health benefits which can be obtained from yam, additional research on its effects in bone

health are required. Thus, here we intend to show if yam added in a diabetic rats diet would influence the glycemia and bone parameters altered by the disease.

## Materials and methods

### Plant Material

Tubers of yam (*Dioscorea bulbifera*) were purchased from a local market in Belo Horizonte (MG, Brazil) and categorized by a biologist in comparison to the existing voucher specimen in Jardim Botânico (RJ, Brazil): Couto, R.S. 164. Each tuber sample was washed free of dirt, skinned, cut (0.5-cm thick slices), boiled (60 seconds), freeze-dried and lyophilized. The dried yam was milled, passed through a 35-mesh sieve and stored in plastic bags at -20 °C until use<sup>9</sup>. The lyophilized yam powder contains (in g/100g): Moisture 3.62; ash 2.85; protein 7.33; fat 0.38; carbohydrates (starch + reducing sugar) 82.13.

### Animals

The study was conducted in Female albino Wistar rats with 3 months age, weighting about 190-200 g. The animals maintained under controlled room temperature (22 ± 2 °C) with 12 h light/12 h dark cycle. All the rats were fed a normal chow diet (Nuvital®, Nuvi-lab, PR, Brazil) and water *ad libitum*, prior to the dietary manipulation. All procedures were approved by the Animal Ethics Committee of the UFF (n 37, 2010).

### Induction of experimental diabetes

The rats were allocated into two dietary regimens by feeding either Normal Diet (ND: 10% lipids, 12% protein and 78% de carbohydrate as a percentage of total kcal), according to American Institute of Nutrition (AIN) recommendations<sup>10</sup>, or High Fat Diet (HFD: 60% lipids, 14% protein and 26% de carbohydrate as a percentage of total kcal) *ad libitum*, for 3 weeks<sup>11</sup>. The diets composition and preparation were described<sup>12</sup>. Then, the HFD rats were injected intraperitoneally (i.p.) with streptozotocin (STZ, 35mg/kg), while the respective control rats were given vehicle citrate buffer (1ml/kg, i.p, pH 4.4)<sup>11</sup>. After 1 week, the fasting glucose level of a blood obtained from the tail, was measured using a glucometer and the rats with the glycemia of more than 290 mg/dl were considered diabetic and selected for the study.

### Experimental design

The rats were divided into three groups based on diet (table I): Control group (C: Six healthy rats) received an AIN-93M-based control diet; Diabetic group (DM: Eight diabetic rats) received a 45% fat (of total kcal) diet; Diabetic Yam group (DMY: Eight diabetic rats),

**Table I**  
*Compositon of experimental diets*

| <i>Ingredient (g/100 g)</i> | <i>C</i> | <i>DM</i> | <i>DMY</i> |
|-----------------------------|----------|-----------|------------|
| Casein                      | 12.76    | 12.77     | 12.77      |
| Cornstarch                  | 63.31    | 45.79     | 20.79      |
| Yam Flour                   | —        | —         | 25.0       |
| Sucrose                     | 10.0     | 10.0      | 10.0       |
| Soybean oil                 | 4.0      | 4.0       | 4.0        |
| Lard                        | —        | 17.51     | 17.51      |
| Fiber                       | 5.0      | 5.0       | 5.0        |
| AIN-93M Mineral Mix         | 3.5      | 3.5       | 3.5        |
| AIN-93 Vitamin Mix          | 1.0      | 1.0       | 1.0        |
| L-Cystine                   | 0.18     | 0.18      | 0.18       |
| Choline Bitartrate          | 0.25     | 0.25      | 0.25       |
| Energy, kcal/g              | 3.46     | 4.45      | 4.53       |
| Protein (% of energy)       | 12.00    | 12.00     | 13.80      |
| Carbohydrate (% of energy)  | 63.39    | 49.32     | 49.78      |
| Fat (% of energy)           | 5.01     | 22.30     | 22.11      |

Formulated to meet the American Institute of Nutrition AIN-93G recommendations for rodent diets<sup>15</sup>.

C: Control group, fed a control diet; DM: Diabetic group fed high fat diet; DMY: Diabetic group fed high fat diet containing yam flour.

Casein: Farnos®; Cornstarch: Unilever Bestfoods®; Sucrose: União®; Soybean oil: Cargill®; Lard: Sadia®; Fiber: Blanver®; Mineral and Vitamin Mix: PragSoluções®; L-Cystine and Choline Bitartrate: M. Cassab®.

treated with diet containing 25% of yam flour. The animals were given *ad libitum* access to their respective diets and water. During the 5 weeks of experiment, body weight change and total food intake were evaluated twice a week. At the end of this period the animals, after 6-hours fasting, were anesthetized by Thiopentax® followed by exsanguination. Blood samples was collected by cardiac puncture for serum separation and stored at -20°C for biochemical analysis. Pancreas and left femur were removed, rinsed, and weighed.

#### *Serum analysis*

Glucose analysis was assayed by colorimetric method (Bioclin/Quibasa, Belo Horizonte, MG, Brazil). Serum insulin concentrations were measured using multiplex assay kits (RADPK-81K).

#### *Pancreas morphology*

Samples of pancreas were fixed in buffered formaldehyde and processed following the routine technique by paraffin inclusion. Serial sections were stained with hematoxylin-eosin. Sectional areas of pancreatic islets ( $\mu\text{m}^2$ ) were determined (fig. 1). Digital images of 20 islets in pancreas sections were acquired at random with an Optronics CCD video camera system and Olympus BX40 light microscope and analyzed using the software IMAGE J (NIH, USA).

#### *Bone analyses*

The left femur was cleaned of soft tissue, weighted and kept at -80°C until analysis. To measure the Bone

Mineral Density (BMD), Bone Mineral Content (BMC) and bone area by dual-energy X-ray absorptiometry scan (DXA. Lunar, Wisconsin, USA) with specific software (encore 2008. Version 12.20 GE Healthcare). The DXA results were obtained using a previously described procedure<sup>13</sup>. In order to mimic soft tissue conditions, excised bones were fixed on constant volume of rice in a plastic container. The radiodensity of femoral head (fig. 2) was obtained by scan computed tomography (CT. Helicoidally model HISPEED, GE®) measured with a computerized analyzer software system (eFilm Lite, 2.0, 2003, Milwaukee, USA) by manual measurement Toll-Ellipse. The DXA and CT technicians did not know about the experimental protocol.

#### *Statistical analyses*

Statistical analysis were carried out using the Graph Pad Prism statistical package version 5.00, 2007 (San Diego, CA, USA) using one-way ANOVA, followed by Newman-Keuls post-test. All results are expressed as Means  $\pm$  SEM with significance level of 0.05.

### **Results**

During the nutritional period, the DM groups showed similar food intake, but these were significantly increased (+64%) compared to the control group. In regard to the body mass, at the end of the experimental period, the DM groups showed lower ( $P < 0.05$ ) values to the control group (table II).

When compared to control group, the DM (-42%) and DMY (-31%) showed lower ( $P < 0.05$ ) pancreas mass. The experimental groups showed lower serum concen-



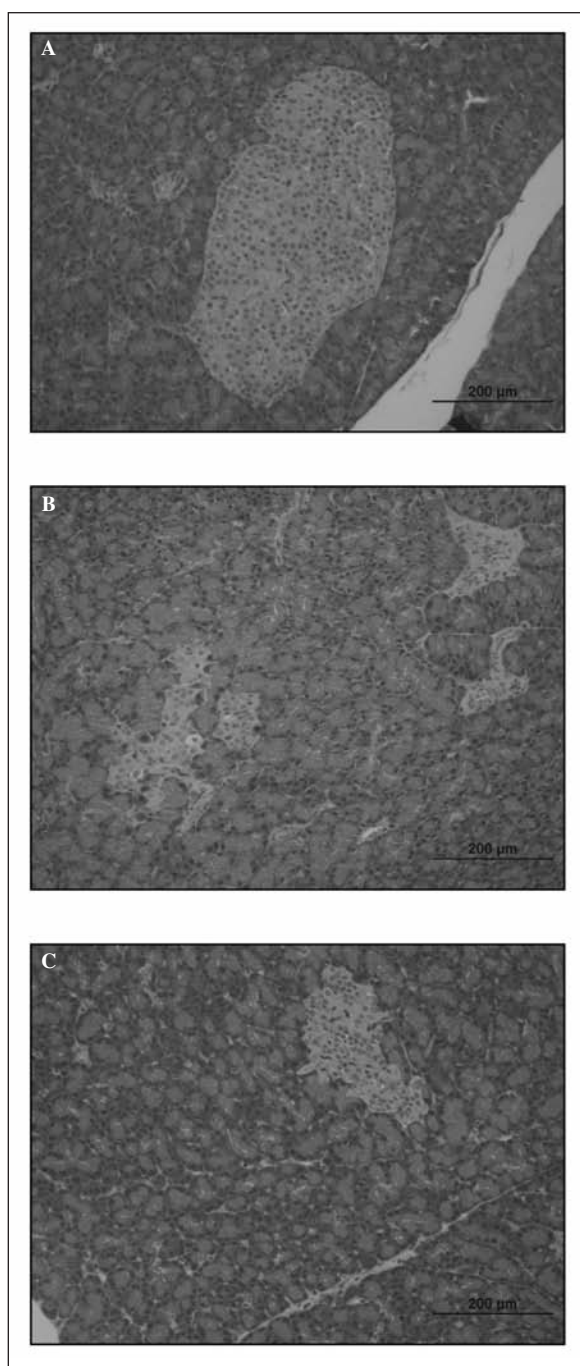


Fig. 1.—Photomicrographs of pancreatic islets, staining with HE (original magnification 100X), at the end of the experimental period. A) C group, rats fed with a control diet; B) DM group, rats fed with high fat diet; C) DMY group, rats fed with high fat diet containing yam flour.

trations of insulin and high concentrations of glucose ( $P < 0.05$ , respectively). However, the DMY group showed lower concentrations of glucose (-10%,  $P < 0.05$ ) when compared to DM group. Morphometric analyses showed lower (-57%,  $P < 0.05$ ) pancreatic islet area in DM and DMY groups in relation to C group (table II).

Bone analyses showed that lower ( $P < 0.05$ ) femur mass were observed in the DM (-17%) and DMY (-9%)

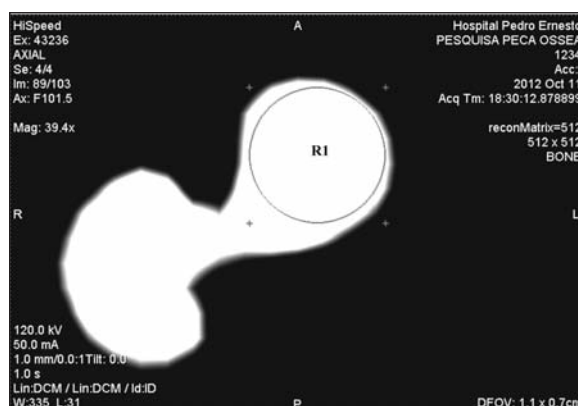


Fig. 2.—Computed tomography, image of femur. The region of interest was shown by R1 (femoral head).

in regard to control group. Evaluating the femur using DXA showed that the bone area in the DM was lower when compared to the others groups. In the same way, the DM group showed lower ( $P < 0.05$ ) BMC in regard to control and DMY groups (-19% and -7.5%, respectively). BMD was lower ( $P < 0.05$ ) in the experimental groups. However, the percentage difference was -11% and -5.8% in DM and DMY, respectively, when compared to control group. The CT analysis showed lower ( $P < 0.05$ ) radiodensity of femoral head in DM and DMY groups (-37% and -20%, respectively). Simultaneously, the DMY group was greater radiodensity (+27%,  $P < 0.05$ ) than the DM group when comparing the experimental groups (table III).

## Discussion

A new diet health paradigm is evolving which places more emphasis on the positive aspects of diet<sup>14</sup>. The Plant Kingdom constitutes the main source of many of our major current therapeutic drugs and it is also the basis of folk medicine and phytotherapy. A wide variety of natural compounds with therapeutic effects on diabetes<sup>15</sup> and on bone parameters have been reported<sup>16</sup>. Bone status is closely linked to regulation of energy metabolism and insulin sensitivity and it should be considered as a vital target for therapies which modulate energy metabolism<sup>17</sup>. Yam, seems to act in both condition, Yin<sup>18</sup> related that among 30 traditional Chinese herbs, yam (*Dioscorea spongiosa*) showed the strongest activity of the stimulation on bone formation with a rate of 67% and He<sup>19</sup> suggests that yam (*Dioscorea opposita*) may exert a beneficial action on both diabetes and diabetic complications. The results of the present study corroborate the healthy effects of yam (*Dioscorea bulbifera*) flour on bone fragility observed in diabetic context.

Since the combination of high fat diet (HFD)-fed and low-dose streptozotocin (STZ)-treated rat which serves as an alternative animal model for type 2 diabetes has been proved to be suitable for testing antidiabetic agents<sup>12</sup>, we used this model in this study. Indeed,



**Table II**  
*Food intake, body mass and pancreatic morphometry at the end of the experimental period*

|                                                  | C (n6)                      | DM (n8)                     | DMY(n8)                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Daily food intake (g)                            | 14.88 ± 1.05 <sup>a</sup>   | 22.97 ± 1.13 <sup>b</sup>   | 24.73 ± 1.02 <sup>b</sup>   |
| Body mass (g)                                    | 302.80 ± 15.55 <sup>a</sup> | 244.30 ± 5.46 <sup>b</sup>  | 260.20 ± 7.40 <sup>b</sup>  |
| Pancreas (g)                                     | 3.85 ± 0.50 <sup>a</sup>    | 2.23 ± 0.13 <sup>b</sup>    | 2.64 ± 0.24 <sup>b</sup>    |
| Glycemia (mg/dL)                                 | 183.70 ± 6.31 <sup>a</sup>  | 538.10 ± 16.08 <sup>b</sup> | 480.70 ± 15.73 <sup>c</sup> |
| Insulin (μUI/ml)                                 | 81.56 ± 10.10 <sup>a</sup>  | 8.50 ± 2.52 <sup>b</sup>    | 6.60 ± 2.49 <sup>b</sup>    |
| Area of the pancreatic islets (μm <sup>2</sup> ) | 6474 ± 1351 <sup>a</sup>    | 2870 ± 746.50 <sup>b</sup>  | 2707 ± 471.90 <sup>b</sup>  |

C: Control group, fed a control diet; DM: Diabetic group fed high fat diet; DMY: Diabetic group fed high fat diet containing yam flour. Mean values within a row with dissimilar superscripts (a, b and c) are significantly different (one-way ANOVA, P < 0.05).

**Table III**  
*Femur parameters at the end of the experimental period*

|                              | C                           | DM                          | DMY                         |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Mass (g)                     | 0.75 ± 0.01 <sup>a</sup>    | 0.62 ± 0.016 <sup>b</sup>   | 0.68 ± 0.02 <sup>b</sup>    |
| Bone area (cm <sup>2</sup> ) | 2.33 ± 0.21                 | 2.00 ± 0.00                 | 2.42 ± 0.20                 |
| BMC (g)                      | 0.46 ± 0.02 <sup>a</sup>    | 0.37 ± 0.02 <sup>b</sup>    | 0.40 ± 0.03 <sup>a</sup>    |
| BMD (g/cm <sup>2</sup> )     | 0.17 ± 0.01 <sup>a</sup>    | 0.15 ± 0.01 <sup>b</sup>    | 0.16 ± 0.01 <sup>b</sup>    |
| Femoral head (Hu)            | 975.20 ± 50.66 <sup>a</sup> | 612.90 ± 21.97 <sup>b</sup> | 780.30 ± 44.06 <sup>c</sup> |

C: Control group, fed a control diet; DM: Diabetic group fed high fat diet; DMY: Diabetic group fed high fat diet containing yam flour. Mean values within a row with dissimilar superscripts (a, b and c) are significantly different (one-way ANOVA, P < 0.05).

after performing the protocol our diabetic animals showed similar glycemia (over 290 mg/dl) (data not shown), however there was a decrease in body mass and an impairment in insulin secretion. Somehow our animals resembled to type 1 diabetes.

Hyperglycemia, the most important feature of diabetes mellitus, is in itself very dangerous for diabetic patients<sup>20</sup>. The diabetes characteristics of body mass losses and increased food intake due metabolic changes attributed by the lack or deficiency of insulin<sup>21</sup>, were presents in our diabetic rats and were affected by the nutritional intervention. Our results showed that, despite it was not similar to control group, yam flour increased body mass, gonad adipose tissue mass and maintained food intake, in relation to diabetic rats. These results show an improvement in the fundamental mechanism underlying hyperglycemia which is a decreased utilization of glucose by the tissues, suggesting an action of yam in glycemic control.

Yam flour did not differ in insulin levels of diabetic rats, but it decreased the fasting blood glucose. The lower pancreas mass, islets number and area results provide the histological evidence of severe pancreatic damage in conjunction with the blood biochemical results. All these results suggest that the improvement of glycemic control may be not by the increasing of insulin release. Many pathways has been studied: a possible insulin-like action<sup>22</sup>, an insulin sensitizing action at tissue level<sup>23</sup>, an increased GLUT-4 gene expression via insulin independent mechanism<sup>24</sup> and an impairment of glucose translocation by decreased in Na+ –

K+–ATPase activity<sup>4</sup> has been suggested and assigned to yam.

The bone turnover and thus the skeletal integrity may also be affected by diabetes, which can represent a hitherto overlooked complication of diabetes<sup>25</sup>. Yam flour seems to ameliorate bone parameters weakened by the disease. The decrease of BMD is already expected by diabetes<sup>26</sup>, seems to be due poor glycemic control and loss of bone anabolic action (due lack of insulin)<sup>27</sup>. BMD may increase with BMC, and BMD decreases with increasing bone areal size<sup>28</sup>. Our results did not differ on bone mineral density in diabetic groups, but the decrease of bone mineral content present only in DM group, indicates that yam flour is able to delay the BMC losses or an anabolic action improving osteoblastogenesis. A possible insulin-like action brought up already can underline the yam action on either glycemic control observed in our results and on proliferation and bone mineralization suggested by Yin et al<sup>29</sup>.

DXA is an important clinical tool because of its availability and low levels of radiation exposure<sup>30</sup>, and the diagnostic criteria for DXA established by WHO in 1994 have long been used as the gold standard in the clinical diagnosis of osteoporosis<sup>31</sup>. However it is unclear whether the DXA-based measures of bone geometry provide important information in addition to a BMD with respect to bone adaptations to mechanical loading<sup>30</sup>. Computed tomography allows measurement of volumetric trabecular bone density without superimposition of cortical bone and other tissue and the com-

partmental bone tissue adaptations that result from mechanical (un)loading<sup>30,32</sup>. CT has a greater diagnostic sensitivity than DXA<sup>32</sup>, and it showed an impairment in radiodensity of diabetic rats and yam flour present in diet of diabetic rats brought the radiodensity to similar values of control animals, as a result of an improvement of bone quality. The influences of yam ameliorating bone parameters was related with antiosteoporotic activity<sup>18</sup>; improving plasma levels of calcium and mineral density of the femur and lumbar vertebrae<sup>33</sup>; positive effects in proliferation assay in osteoblastic cells<sup>34</sup>; inhibition of osteoclasts and stimulate bone mineralization and proliferation<sup>29</sup>.

In conclusion, our experiment with Brazilian yam (*Dioscorea bulbifera*) flour supplement did not fix a defect, but alleviated the consequences of the experimental diabetic disease. It showed results to control the rise in blood glucose levels in diabetic rats, suggesting protection in oxidative agents and postpone harm in the bone. Considering all the findings of the present study, our results suggest that yam flour does act producing benefits in the experimental diabetes.

## References

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87: 4-14.
- Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Front Med* 2013; 7 (1): 81-90.
- Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes Mellitus and Osteoporosis. *Curr Diab Rep March* 2013. p. 8.
- Kumar, Reddy. Importance of traditional system of medicine – a review. *International Journal of Phytotherapy* 2012; 2: 1-6.
- World Health Organization, 1980. The WHO Expert committee on diabetes mellitus, Technical Report Series.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. People's Medical Publishing House, Beijing 2005.
- Sahore DA, Amani, NG, Kamenan A. Functional properties of wild yam (*Dioscorea* spp.) starches. *Tropical Science* 2007; 47 (1): 33-7.
- Siqueira MVB. Yam: a neglected and underutilized crop in Brazil. *Horticultura Brasileira* 2011; 29: 16-20.
- Hashimoto N, Noda T, Kim S, Sarker ZI, Yamauchi H, Takigawa S, Matsuura-Endo C, Suzuki T, Han K, Fukushima M. Yam contributes to improvement of glucose metabolism in rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2009; 64: 193-8.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diet of laboratory Rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodents diet. *Journal of Nutrition* 1993; 123 (11): 1939-51.
- Sirinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of High-fat diet-feed and low-dose streptocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research* 2005; 52 (4): 313-20.
- Correia-Santos AM, Suzuki A, Anjos JS, Rego T, Almeida KCL, Boaventura GT. Indução de diabetes tipo 2 por dieta hiperlipídica e baixa dose de streptozotocina em ratas wistar. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2012; 45: 432-40.
- Costa CA, Carlos AS, Gonzalez GP, Reis RP, Ribeiro MS, Dos Santos AS, Monteiro AM, de Moura EG, Nascimento-Saba CC. Diet containing low n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids ratio, provided by canola oil, alters body composition and bone quality in young rats. *Eur J Nutr* 2012; 51: 191-8.
- Das L, Bhaumik E, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Role of nutraceuticals in human health. *J Food Sci Technol* 2012; 49 (2): 173-83.
- Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2 (4): 320-30.
- Wang ZQ, Li JL, Sun YL, Yao M, Gao J, Yang Z, Shi Q, Cui XJ, Wang YJ. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 2013: 356260.
- Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11 (1): 49-58.
- Yin J, Tezuka Y, Kouda K, Tran QL, Miyahara T, Chen Y, Kadota S. Antiosteoporotic Activity of the Water Extract of *Dioscorea spongiosa*. *Biol Pharm Bull* 2004; 27 (4): 583-6.
- He K, Li X, Chen X, Ye X, Huang J, Jin Y, Li P, Deng Y, Jin Q, Shi, Q, Shu H. Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 2011; 137: 1135-42.
- Zhang L, Yang J, Chen X, Zan K, Wen X, Chen H, Wang Q, La, M. Antidiabetic and antioxidant effects of extracts from *Penttilia discolor* Bunge on diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin. *Journal of Ethnopharmacology* 2010; 132 (2): 518-24.
- Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res* 2001; 50 (6): 536-46.
- Mcanuff MA, Omoruyi F, Gardner MT, Morrison EY, Asemota HN. Alterations in intestinal morphology of streptozotocin-induced diabetic rats fed Jamaican bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) steroidal sapogenin extract. *Nutrition Research* 2003; 23 (11): 1569-77.
- Gao X, Li B, Jiang H, Liu F, Xu D, Liu Z. *Dioscorea opposita* reverses dexamethasone induced insulin resistance. *Fitoterapia* 2007; 78 (1): 12-5.
- Niu CS, Chen W, Wu HT, Cheng KC, Wen YJ, Lin KC, Cheng JT. Decrease of plasma glucose by allantoin, an active principle of yam (*Dioscorea* spp.), in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Agric Food Chem* 2010; 58 (22): 12031-5.
- Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 21.
- Sood A, Cunningham C, Lin S. The BB Wistar Rat as a Diabetic Model for Fracture Healing. *Endocrinology* doi: 10.1155/2013/349604, 2013.
- Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A Study of Bone Mineral Density and Its Determinants in Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Osteoporosis* doi: 10.1155/2013/397814, 2013.
- Deng HW, Xu FH, Davies KM, Heaney R, Recker RR. Differences in bone mineral density, bone mineral content, and bone areal size in fracturing and non-fracturing women, and their interrelationships at the spine and hip. *J Bone Miner Metab* 2002; 20 (6): 358-66.
- Yin J, Han N, Liu Z, Song S, Kadota S. The in Vitro Antiosteoporotic Activity of Some Glycosides in *Dioscorea spongiosa*. *Biol Pharm Bull* 2010; 33 (2): 316-20.
- Macintyre NJ, Lorbergs AL. Imaging-Based Methods for Non-invasive Assessment of Bone Properties Influenced by Mechanical Loading. *Physiother Can* 2012; 64 (2): 202-15.
- World Health Organization Technical Report Series. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, 1994.
- Li N, Xin-min Li, Xu L, Wei-jie Sun, Xiao-guang Cheng, Tian W. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2013/895474, 2013.
- Chen JH, Wu JSS, Lin HC, Wu SH, Wang WF, Huang SK, Ho YJ. *Dioscorea* improves the morphometric and mechanical properties of bone in ovariectomized rats. *J Sci Food Agric* 2008; 88: 2700-6.
- Peng KY, Horng LY, Sung HC, Huang HC, Wu RT. Antiosteoporotic Activity of *Dioscorea alata* L. cv. Phyto through Driving Mesenchymal Stem Cells Differentiation for Bone Formation. *Evid Based Complement Alternat Med* doi: 10.1155/2011/712892, 2011.



Original / Investigación animal

# Prolonged flaxseed flour intake decreased the thickness of the aorta and modulates some modifiable risk factors related to cardiovascular disease in rats

Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo<sup>1,2</sup>, Gabriela Câmara Vicente<sup>1,3</sup>, Lívia Hipólito Cardozo Brant<sup>1,3</sup>, Denise Mafra<sup>2</sup>, Maurício Alves Chagas<sup>4</sup> and Gilson Teles Boaventura<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Experimental Nutrition (LabNE). College of Nutrition. Federal Fluminense University (UFF). <sup>2</sup>Graduate Programme in Cardiovascular Sciences. Federal Fluminense University (UFF). <sup>3</sup>Graduate Programme in Medical Sciences. Federal Fluminense University (UFF). <sup>4</sup>Laboratory of Cellular and Extracellular Biomorphology. Federal Fluminense University (UFF). Brazil.

## Abstract

Cardiovascular diseases are a major public health problem. Different risk factors have been recognized as the main causes of the development and progression of cardiovascular diseases. Flaxseed is a source of dietary fiber, lignans, and alpha-linolenic acid. The aim of this study was to evaluate the effects of prolonged supplementation with flaxseed flour as preventive therapy on cardiovascular risk parameters in healthy Wistar rats.

**Material and Methods:** Female Wistar rats were divided into two groups after giving birth and during lactation period: the control group was fed with diet based on casein and the flaxseed group was fed with diet based on casein containing 25% of flaxseed flour. At weaning, 10 male offspring from each group continued to receive the same diets from their mothers during 250 days. The body weight, visceral fat mass, cholesterol, triglycerides, HDL, VLDL, glucose and thickness of the aorta were analyzed.

**Results:** The body weight, visceral fat mass, cholesterol, triglycerides, HDL, VLDL, glucose and thickness of the aorta values were statistically lower when compared to control group.

**Conclusion:** The data suggest that flaxseed flour supplementation in healthy wistar rats for a prolonged period may decrease the thickness of the aorta and may be used as a preventive measure in modulating some modifiable risk factors related to cardiovascular disease.

(Nutr Hosp. 2014;29:376-381)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7020

Key words: Flaxseed. Rats. Cardiovascular disease. Lipid profile.

**Correspondence:** Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo. Universidade Federal Fluminense. Laboratório de Nutrição Experimental. Departamento de Nutrição e Dietética. Faculdade de Nutrição. Rua Mártires Santos Braga, 30-5º andar. 24020-140 Niterói. Brasil. E-mail: ludmila.cardozo@gmail.com

Recibido: 5-VII-2013.  
1.ª Revisión: 9-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## LA INGESTA PROLONGADA DE HARINA DE LINAZA DISMINUYÓ EL ESPESOR DE LA AORTA Y MODULA ALGUNOS FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN RATAS

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud pública. Diferentes factores de riesgo han sido reconocidos como las principales causas del desarrollo y la progresión de las enfermedades cardiovasculares. La linaza es una fuente de fibra dietética, lignanos, y el ácido alfa-linolénico. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la suplementación prolongada con harina de linaza como tratamiento preventivo de los parámetros de riesgo cardiovascular en ratas Wistar saludables.

**Material y métodos:** Ratitas hembras Wistar fueron divididas en dos grupos después de dar a luz y durante el período de lactancia: el grupo de control fue alimentado con una dieta basada en caseína y el grupo de la linaza se alimentó con una dieta basada en caseína que contiene 25% de harina de linaza. Al destete, 10 ratas macho de la camada de cada grupo siguió recibiendo las mismas dietas de sus madres durante 250 días. El peso corporal, la masa grasa visceral, colesterol, triglicéridos, HDL, VLDL, la glucosa y el grosor de la aorta fueron analizados.

**Resultados:** El peso corporal, la masa grasa visceral, colesterol, triglicéridos, HDL, VLDL, la glucosa y el grosor de la aorta esos valores fueron estadísticamente menor en comparación con el grupo control.

**Conclusión:** Los datos sugieren que la suplementación con harina de linaza en ratas Wistar saludables durante un período prolongado puede disminuir el espesor de la aorta y puede ser utilizado como una medida preventiva en la modulación de algunos factores de riesgo modificables relacionados con la enfermedad cardiovascular.

(Nutr Hosp. 2014;29:376-381)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7020

Palabras clave: Linaza. Ratones. Enfermedad cardiovascular. Perfil lipídico.

## List abbreviation

ALA: alpha-linolenic acid.  
CG: Control Group.  
FG: Flaxseed Group.  
HDL: high density lipoprotein.  
LA: linoleic acid.  
LabNE: Experimental Nutrition Laboratory.  
LDL: low density lipoprotein.  
SDG: secoisolariciresinol diglycoside.  
UFF: Federal Fluminense University.  
VLDL: very low density lipoprotein.

## Introduction

Cardiovascular diseases are a major public health problem and are responsible for 17.5 million deaths of people in the world, with 80% of these deaths occur in developing countries. It is estimated that in 2030 about 23.6 million people will die from this disease<sup>1</sup>.

Different risk factors have been recognized as the main causes of the development and progression of cardiovascular diseases. They are divided into modifiable risk factors such as hypercholesterolemia, overweight or obesity, hypertension, sedentary lifestyle, excessive alcohol intake, smoking and diabetes; and not modifiable, such as gender and heredity or a positive family history and age<sup>2</sup>.

Aging affects cardiovascular health, because with the increasing age there is an enlargement of the lumen area, wall thickening and loss of elasticity, thereby promoting changes in cardiac structure and function, and these changes were most evident in the aorta and major arteries<sup>3</sup>. The vascular stiffening results in hyperplasia and elastin breakdown in the middle layer, responsible for the thickening of the arterial wall. This can contribute to endothelial dysfunction, cardiovascular events such as hypertension and atherosclerosis<sup>4</sup>.

With respect to modifiable risk factors, researcher has observed that the control of these factors is an effective way to reduce the risk of these diseases<sup>5</sup>. As an example, the reduction in saturated fat intake and/or supplementation of polyunsaturated fats.

In this context, the consumption of functional foods is growing by population, and flaxseed (*Linum usitatissimum*) has been very popular due to its health benefits. This oilseed is a source of dietary fiber, lignans, protein, and contain 41% lipid, 50-55% being composed of alpha-linolenic acid (ALA), 15-18% at linoleic acid (LA) and 18% by monounsaturated fatty acids omega-9<sup>6</sup>.

Because of its composition, the seed has proved able to act as an effective factor of protection and reducing some of these cardiovascular risk factors such as glucose lowering<sup>7</sup>, improved lipid profile<sup>8</sup>, weight reduction and obesity<sup>9</sup>, and reduction of visceral fat mass<sup>10</sup>.

Thus, the objective of this study was to evaluate the effects of prolonged consumption of flaxseed as

preventive therapy on cardiovascular risk parameters in healthy Wistar rats with 250 days of life.

## Materials and methods

### Experimental design

Twenty female Wistar rats from the colony of the Experimental Nutrition Laboratory (LabNE) from Federal Fluminense University (UFF) with 90 days old, mated at a ratio of 3 females to 1 male, receiving commercial diet (23% of protein, Nuvilab®, Nuvital Ltda., Paraná State, Brazil).

Female Wistar rats were randomly divided into two groups after giving birth. During the lactation period the Control Group (CG, n = 10) was fed with a diet based on casein containing approximately 18% of protein, and Flaxseed Group (FG, n = 10) with a diet based on casein, containing approximately 18% of protein with addition of 25% of flaxseed flour.

At weaning, 10 male offspring from each group continued on their origin groups, however to receiving diets with approximately 11% of protein (AIN-93M) until 250 days old when they were killed. The weight and diet consumption were registered three times a week. All animals were kept in an animal house with controlled temperature (21-23°C) and light/dark cycle (12/12 hours), receiving water and food *ad libitum*.

This research project was approved by the Animal Research Ethics Committee of the Faculty Office of Research and Postgraduate Studies at the Federal Fluminense University, Niterói, Brazil, under n. 00105-09. All procedures followed the norms of the National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research<sup>11</sup>.

### Experimental diets

The diets used during lactation were prepared in the Experimental Nutrition Laboratory of the UFF according to the American Institute of Nutrition (AIN 93G) recommendation for rodent diets (table I)<sup>12</sup>.

The diet offered to the FG had a concentration of 25% of flaxseed flour that aimed to meet the entire recommended fiber intake. Moreover, this amount of flaxseed flour lipid supplies the needs of animals and provides a diet with a high content of ALA and low LA, whereas the addition of soy oil in the control diet provides an inverse proportion.

### Blood collection and sample processing

The rats were anesthetized with an intraperitoneal injection of Thiopentax® (Sodium Thiopental 1G, Cristália Chemicals Pharmaceuticals LTDA, Brazil) at 5% (0.15 ml/100 g pc, ip) for blood collection by cardiac



**Table I**  
*Control and flaxseed diets composition of each 100 g of diet*

| <i>Nutrients</i>                       | <i>AJN-93 G</i>   |                     | <i>AJN 93-M</i>   |                     |
|----------------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|                                        | <i>Casein (g)</i> | <i>Flaxseed (g)</i> | <i>Casein (g)</i> | <i>Flaxseed (g)</i> |
| Casein <sup>1</sup>                    | 20                | 14.11               | 11.8              | 5.9                 |
| Flaxseed <sup>2</sup>                  | 0                 | 25                  | 0                 | 25                  |
| Starch <sup>3</sup>                    | 52.95             | 45.84               | 61.2              | 54.1                |
| Refined Sugar <sup>4</sup>             | 10                | 10                  | 10                | 10                  |
| Minerals Mix AIN 93G <sup>1</sup>      | 3.50              | 3.50                | 3.50              | 3.50                |
| Vitamins Mix <sup>1</sup>              | 1                 | 1                   | 1                 | 1                   |
| Soy Oil <sup>5</sup>                   | 7                 | 0                   | 7                 | 0                   |
| Cellulose <sup>6</sup>                 | 5                 | 0                   | 5                 | 0                   |
| Choline Bitartrate <sup>1</sup>        | 0.25              | 0.25                | 0.25              | 0.25                |
| Cystine <sup>1</sup>                   | 0.30              | 0.30                | 0.18              | 0.18                |
| <i>Tert</i> -Butyl hydroquinone        | 0.0014            | 0.0014              | 0.0008            | 0.0008              |
| Total                                  | 100               | 100                 | 100               | 100                 |
| Macronutrient Composition (100 g/diet) |                   |                     |                   |                     |
| Protein                                | 19.53             | 18.36               | 11.68             | 11.00               |
| Fat                                    | 19.46             | 22.28               | 19.75             | 22.54               |
| Carbohydrate                           | 61.01             | 59.36               | 68.57             | 66.46               |
| Total energy (kJ/100 g)                | 1488.83           | 1581.1              | 1485.9            | 1579.47             |

Ingredients used in diets preparation were provided by <sup>1</sup>M. Cassab Comércio e Indústria Ltda (São Paulo, SP, Brazil); <sup>2</sup>Arma Zen Produtos Naturais Ltda. (Rio de Janeiro City, Rio de Janeiro State, Brazil); <sup>3</sup>Maisena da Unilever Bestfoods Brazil Ltda (Mogi Guaçu City, São Paulo State, Brazil); <sup>4</sup>União (Rio de Janeiro, RJ, Brazil); <sup>5</sup>Liza da Cargill Agricultura Ltda. (Mairinque City, SP, Brazil); and <sup>6</sup>Microcel da Blanver Ltda (Cotia City, SP, Brazil).

puncture and the blood was placed in tubes without anticoagulant. The collected blood was centrifuged (Sigma centrifuge) at 3500 rpm for 15 minutes to obtain serum, which was stored at -20°C. Analyses of cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein (HDL) were performed with the use of the kits BIOCLIN® (Quibasa Industry - Basic Chemicals LTDA / Brazil). The concentration of very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol was calculated according to Friedewald et al<sup>13</sup>. The glucose was measured by using the test strips glucometer brand Accu-Chek Active (Roche Diagnostics, Germany).

#### *Visceral fat mass*

Fat mass was removed and weighed when the animals were sacrificed. We considered all fats retroperitoneal, epididymal and mesenteric.

#### *Histological Methods*

The thoracic aorta fragments were fixed in buffered formaldehyde (formalin of Millonig) for 24 h, and processed according to standard histological technique

for paraffin as used by Pereira et al<sup>14</sup>. After inclusion, the paraffin blocks containing the fragments of aorta were cut in microtome CUT 4050 (Microtec®), in 5 m sections and mounted on glass slides for optical microscopy.

The slides were stained by hematoxylin - eosin (overall), Weigert's resorcin fuchsin (elastic fiber staining). After, capturing images through a microscope Olympus BX40® coupled to a digital camera Lumenera®, using 20X objective. Histomorphometry scan was used to measure the thickness of the aorta through software Image J® (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA).

#### *Statistical analysis*

Data are reported as means and standard deviations. The results were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. For results with normal distribution, comparisons between groups were carried out using Student's *t* test for independent data. Where results did not have normal distribution, the Mann-Whitney nonparametric test was employed. In all tests, significance was set at  $p \leq 0.05$ . SPSS for Windows, version 10.0, was used for statistical analysis.



**Table II**  
Effect of diets on weight and biochemical parameters of the animals at the end of the experiment

|                       | FG (n = 10)  | CG (n = 10)  | P         |
|-----------------------|--------------|--------------|-----------|
| Final body weight (g) | 522.4 ± 54.3 | 654.2 ± 77.2 | p < 0.000 |
| Cholesterol (mg/dL)   | 68.9 ± 10.6  | 108.5 ± 21.5 | p < 0.000 |
| Triglyceride (mg/dL)  | 46.4 ± 8.9   | 66.2 ± 8.5   | p < 0.000 |
| HDL (mg/dL)           | 57.9 ± 11.7  | 84.3 ± 37.3  | p = 0.046 |
| VLDL (mg/dL)          | 8.4 ± 3.3    | 12.1 ± 4.2   | p = 0.028 |
| Glucose (mg/dL)       | 95.7 ± 5.3   | 103.2 ± 6.6  | p = 0.004 |

Data are presented as mean ± standard deviation of 10 rats per group.  
CG: Control group; FG: Flaxseed group.

## Results

At 250 days of life, FG had 20% less body weight when compared to the CG (table II). The FG had lower values in visceral fat mass (- 44%, FG = 40.3 ± 10.9 g, CG = 71.9 ± 22.2 g, p = 0.0016) and these were maintained even after the calculation of relative fat mass (-29%, FG = 7.6 ± 1.7 g/100 g body weight, CG = 10.8 ± 2.3 g/100 g body weight, p = 0.0016).

Table II shows that the flaxseed group showed changes in biochemistry parameters. As regards the lipid profile of the FG showed changes in all parameters. The FG lower values for cholesterol (p < 0.000), triglycerides (p < 0.000), HDL (p = 0.046) and VLDL (p = 0.028). The concentration of serum glucose was lower in the FG (p = 0.004).

At 250 days it was observed in the flaxseed group a smaller thickness of the aorta (GL = 0.13 ± 0.01 mm; GC = 0.15 ± 0.02 mm; p < 0.005) (fig. 1).

## Discussion

Supplementation with flaxseed flour or food source of ALA in the cardiovascular system has been investigated by many researchers, but studies only evaluate this short-term consumption. The differential of this research was the study of the effects of this prolonged consumption in healthy mice as a preventive measure in parameters related to cardiovascular risk. The flaxseed flour shown to reduce body weight gain and

visceral fat accumulation, improve lipid profiles, lower blood glucose and in protect against the thickening of artery.

The reduction in body weight can be attributed to the fact that the flaxseed contains 28% fibers, and these can promote the control of energy intake, increase satiety and reduce the risk of developing obesity. These functions may occur due to the physicochemical properties of the fibers by forming a gel indicate a feeling of early satiety and prolonged<sup>15,16</sup>.

In the present study it was observed lower accumulation of visceral fat. Few studies describe the possible protective effect of this oilseed on adiposity. The administration of secoisolariciresinol diglycoside (SDG), which is the main lignan found in flaxseed reduced the accumulation of visceral fat mass in mice and rats<sup>10,17</sup>. No statistical differences were found in visceral fat mass of rats that received the seed components only during lactation, although there was, in FG, a numerical reduction of 21.43%<sup>18</sup>. The same tendency was shown in mice that received a diet containing flaxseed oil compared to mice fed a diet rich in saturated fats<sup>19</sup>.

It has been suggested that flaxseed and its components can reduce the risk of cardiovascular diseases<sup>20</sup>, but the mechanisms of this reduction are not yet well established. Some authors attribute the decrease in risk with improved lipid profile<sup>8</sup>. The effect of flaxseed on the lipid profile has been investigated extensively and assigned not only to seed flour, but also to SDG, its oil and its protein. It has been found in the present study a 36% reduction in total cholesterol, 29% in triglycerides

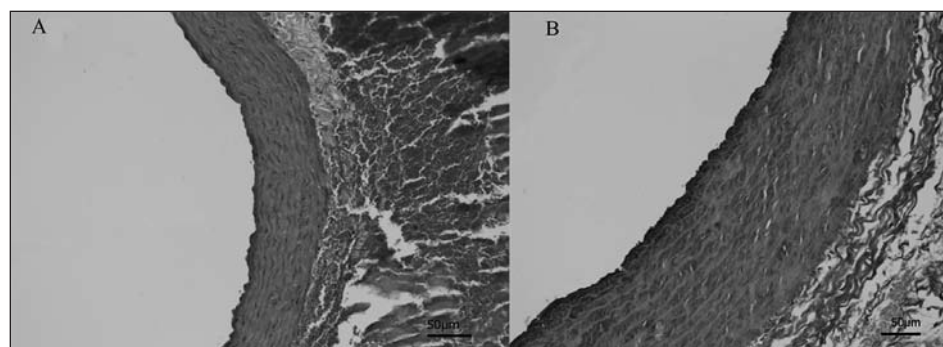


Fig. 1.—Photomicrography of the rat's aorta. The flaxseed group (A) showed a smaller thickness compared to the control group (B).

and 30% in VLDL in the FG when compared to the values of the group that not consumed the seed.

The use of 20 g of flaxseed for two months in hyperlipidemic patients resulted in modification of cardiovascular risk factors, with significant reduction of cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and triglycerides<sup>21</sup>.

Flaxseed oil reduced total cholesterol and low density lipoprotein in mice that consumed a diet rich in fat and protect against renal lesions associated with hypercholesterolemia<sup>22</sup>.

Despite the improvement in lipid profile, the FG had lower HDL in the present study. A survey conducted by Bloedon et al<sup>23</sup>, showed negative effect of flaxseed consumption on the concentration of HDL, when flaxseed was supplied at a dose of 40 g / day in hypercholesterolemic humans. A similar result was found when women consumed 25 g of defatted flaxseed for 12 weeks<sup>24</sup>. There was no improvement in HDL after use of the linseed oil associated with a diet high in fat<sup>22</sup>. A contrary result was found in hamsters that fed 15% flaxseed for twenty weeks and showed 91% increase in HDL compared to the control group<sup>25</sup>.

In this study, adult rats fed flaxseed showed, when compared to the control group, a 7% reduction in blood glucose. These results suggest a beneficial effect of flaxseed flour consumption on the regulation and maintenance of glycemic homeostasis. As well as Abuelgassim<sup>26</sup> who also noted that the flaxseed extract caused a reduction in glucose concentrations of diabetic and nondiabetic mice.

Aging is generally associated with changes in the cardiovascular system, particularly in the structure and function of the arteries. Histological analysis revealed a smaller thickness of the aorta in rats fed with a diet rich in flaxseed. This result suggests that a diet with 25% of this oilseed has cardioprotective effect against this thickening of artery.

In another study, the animals that consumed a diet rich in phytoestrogens for a prolonged period had a lower thickness of the aorta when compared to the control group<sup>27</sup>. Faintuch et al<sup>28</sup>, noted that obese patients who consumed the golden flaxseed for 12 weeks showed no changes in carotid diameter. Prim et al<sup>29</sup>, demonstrated that flaxseed supplementation in rabbits fed with hypercholesterolemic diet for one month did not alter the thickness of the intima and the ratio of the area of aorta intima-media.

Winnik et al<sup>30</sup>, using a rat model of developing atherosclerosis, demonstrated that supplementation with ALA decreased the formation of atheroma plaques.

A limiting factor to be considered in this study is that the imbalance observed between u-6 and u-3 cannot be extrapolated to humans, because flaxseed was the only lipid source in the diet. Human food has a greater variety of lipid sources. Additionally, the highest percentage of u-6 soybean oil may modulate to a greater inflammatory response in the control group. However, the u-6/u-3 ratio must be observed by respecting the needs of the organism.

## Conclusions

So the extrapolation of results from animal studies to humans must be made with caution, but this study in healthy rats showed that the flaxseed flour consumed for a prolonged period decreased the thickness of the aorta and may be used as a preventive measure in modulating some modifiable risk factors related to cardiovascular disease.

## Acknowledgments

Research was supported by the Coordination for the Personnel Improvement of Higher Education (CAPES), the State of Rio de Janeiro Carlos Chagas Filho Research Foundation (FAPERJ), and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

## References

1. World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.
2. Grech ED. Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ* 2003; 326 (7397): 1027-30.
3. Tsamis A, Rachev A, Stergiopoulos N. A constituent-based model of age-related changes in conduit arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1286-H1301.
4. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 143-64.
5. Rankin P, Morton DP, Diehl H et al. Effectiveness of a volunteer-delivered lifestyle modification program for reducing cardiovascular disease risk factors. *Am J Cardiol* 2012; 109 (1): 82-6.
6. Carter JF. Potential of flaxseed and flaxseed oil in baked goods and other products in human nutrition. *Cereal Food World* 1993; 38 (10): 753-9.
7. Hutchins AM, Brown BD, Cunnane SC et al. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study. *Nutr Res* 2013; 33: 367-75.
8. Cardozo LFMM, Chagas MA, Soares LL et al. Exposure to flaxseed during lactation does not alter prostate area or epithelium height but change lipid profile in rats. *Nutr Hosp* 2010a; 25 (2): 250-5.
9. Taylor CG, Noto AD, Stringer DM et al. Dietary milled flaxseed and flaxseed oil improve n-3 fatty acid status and do not affect glycemic control in individuals with well-controlled type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2012; 29 (1): 72-80.
10. Fukumitsu S, Aida K, Ueno N et al. Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Br J Nutr* 2008; 100: 669-76.
11. National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research. Guidance for the Description of Animal Research in Scientific Publications. Washington (DC): National Academies Press (US). 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84205/>.
12. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr GCF. AIN-93 purified diet of laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A rodents diet. *J Nutr* 1993; 123 (11): 1939-51.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.

14. Pereira LM, Viana GM, Mandarim-de-Lacerda CA. Morphology and stereology of the myocardium in hypertensive rats. Correlation with the time of nitric oxide synthesis inhibition. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 397-402.
15. Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite* 2011; 56: 65-70.
16. Ibrügger S, Kristensen M, Mikkelsen MS et al. Flaxseed dietary fiber supplements for suppression of appetite and food intake. *Appetite* 2012; 58: 490-5.
17. Park JB, Velasquez MT. Potential effects of lignan-enriched flaxseed powder on bodyweight, visceral fat, lipid profile, and blood pressure in rats. *Fitoterapia* 2012; 83: 941-6.
18. Cardozo LFMF, Soares LL, Chagas MA et al. Maternal consumption of flaxseed during lactation affects weight and hemoglobin level of offspring in rats. *J Pediatr* 2010b; 86 (2): 126-30.
19. Tzang BS, Yang S F, Fu SG et al. Effects of dietary flaxseed oil on cholesterol metabolism of hamsters. *Food Chem* 2009; 114: 1450-5.
20. Patade A, Devareddy L, Lucas EA et al. Flaxseed reduces total and LDL cholesterol concentrations in native american postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17 (3): 355-66.
21. Mandasescu S, Mocanu V, Dascalita AM et al. Flaxseed supplementation in hyperlipidemic patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2005; 109 (3): 502-6.
22. Akpolat M, Kanter M, Topcu-Tarlacalisir Y et al. Protective effect of flaxseed oil on renal injury in hyperlipidaemic rats: The effect of flaxseed oil on hyperlipidaemia. *Phytother Res* 2011; 25 (6): 796-802.
23. Bloedon LT, Balikai S, Chittams J et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: Results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2008; 279 (1): 65-74.
24. Simbalista RL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM et al. Consumption of a flaxseed-rich food is not more effective than a placebo in alleviating the climacteric symptoms of postmenopausal women. *J Nutr* 2010; 140: 293-7.
25. Haliga R, Mocanu V, Oboroceanu T et al. The effects of dietary flaxseed supplementation on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007; 111 (2): 472-6.
26. Abuelgassim AO. Effect of flax seeds and date palm leaves extracts on serum concentrations of glucose and lipids in alloxan diabetic rats. *Pakistan J Biol Sci* 2010; 13 (23): 1141-5.
27. Daleprane JB, Chagas MA, Vellarde GC et al. The impact of non- and genetically modified soybean diets in aorta wall remodeling. *J Food Sci* 2010; 75 (7): T126-T131.
28. Faintuch J, Bortolotto LA, Marques PC et al. Systemic inflammation and carotid diameter in obese patients: pilot comparative study with flaxseed powder and cassava powder. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 208-13.
29. Prim CR, Baroncini LA, Précoma LB et al. Effects of linseed consumption for a short period of time on lipid profile and atherosclerotic lesions in rabbits fed a hypercholesterolaemic diet. *Br J Nutr* 2012; 107: 660-4.
30. Winnik S, Lohmann C, Richter EK et al. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2573-84.



Original / Ancianos

# Usefulness of dietary enrichment on energy and protein intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home

Joan Trabal<sup>1</sup>, Sonia Hervás<sup>1</sup>, Maria Forga<sup>1</sup>, Pere Leyes<sup>1</sup>, Andreu Farran-Codina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. <sup>2</sup>Nutrition and Food Science Department. Faculty of Pharmacy. Universitat de Barcelona. Spain.

## Abstract

**Introduction:** Malnutrition is a cause for concern among many admitted elderly patients, being common at hospital admission and discharge.

**Objectives:** The objective of this study was to assess if diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, improves energy and nutrient intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home.

**Methods:** This was a retrospective case series study in elderly patients at risk of malnutrition treated with diet enrichment. There was a data review of dietary and health records of elderly patients discharged to home. Forty-one patients, mean age of  $83 \pm 5$  years, met the inclusion criteria; 13 patients had been lost after 4 weeks of treatment and a total of 24 patients after 12 weeks. Records contained food intake data assessed at baseline, and after 4 and 12 weeks of treatment. Mini Nutritional Assessment, anthropometric measurements, routine biochemical parameters and the Barthel Index were assessed at baseline and after 12 weeks.

**Results:** Compared to baseline, patients significantly improved their energy and protein intake after 4 weeks of treatment, fulfilling the mean nutritional requirements. The improvement in energy and protein intake was still manifest at week 12. After 12 weeks of dietary enrichment, a significant weight gain was observed (4.1%,  $p = 0.011$ ), as well. No significant changes were detected in functional status.

**Conclusions:** Using small servings of energy and protein dense foods to enrich meals seems a feasible nutritional treatment to increase energy and protein intake and meet nutritional goals among elderly patients discharged to home.

(Nutr Hosp. 2014;29:382-387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7018

Key words: Activities of daily living. Aged. Aged 80 and over. Diet therapy. Malnutrition. Nutritional status.

**Correspondence:** Joan Trabal Vílchez.  
Unitat de Nutrició i Dietètica.  
Hospital Clínic Universitari de Barcelona.  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona.  
E-mail: joantrabal@gmail.com

Recibido: 7-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## UTILIDAD DEL ENRIQUECIMIENTO DE LA DIETA SOBRE LA INGESTA ENERGÉTICA Y PROTÉICA EN PACIENTES ANCIANOS EN RIESGO DE DESNUTRICIÓN DADOS DE ALTA A DOMICILIO

### Resumen

**Introducción:** La desnutrición es causa de preocupación en muchos pacientes ingresados, siendo frecuente al ingreso y alta hospitalaria.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue valorar si el enriquecimiento de la dieta con pequeñas raciones de alimentos densos en energía y nutrientes mejora la ingesta energética y de nutrientes en pacientes ancianos con riesgo de desnutrición dados de alta al domicilio.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una serie de casos en paciente ancianos con riesgo de desnutrición tratados con enriquecimiento de la dieta. Se revisaron los datos de la historia clínica y dietética de pacientes ancianos dados de alta a domicilio. Cuarenta-y-un pacientes, con una edad media de  $83 \pm 5$  años, cumplieron los criterios de inclusión; 13 pacientes se perdieron después de 4 semanas de tratamiento y un total de 24 después de 12 semanas. El historial contenía datos de la ingesta de alimentos valorada a nivel basal, y después de 4 y 12 semanas de tratamiento. El Mini Nutritional Assessment, las medidas antropométricas, los parámetros bioquímicos rutinarios y el Índice de Barthel fueron valorados a nivel basal y después de 12 semanas.

**Resultados:** En comparación al inicio, los pacientes mejoraron significativamente su ingesta energética y proteica después de 4 semanas de tratamiento, cumpliendo con los requerimientos nutricionales medios. La mejora en la ingesta de energía y proteínas todavía era manifiesta en la semana 12. Después de 12 semanas de enriquecimiento de la dieta, también se observó un incremento significativo en el peso (4.1%,  $p = 0.011$ ). No se detectaron cambios significativos en el estado funcional.

**Conclusiones:** El uso de pequeñas raciones de alimentos con elevada densidad energética y proteica para enriquecer las comidas parece ser un tratamiento nutricional factible para incrementar la ingesta energética y proteica y cumplir con los objetivos nutricionales en paciente ancianos dados de alta al domicilio.

(Nutr Hosp. 2014;29:382-387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7018

Palabras clave: Actividades cotidianas. Anciano. Dietoterapia. Desnutrición. Estado nutricional.



## Abbreviations

BMI: Body Mass Index.  
CI: Confidence Intervals.  
MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.  
MNA: Mini Nutritional Assessment.

## Introduction

An important number of elderly patients are admitted to hospitals with a deteriorated nutritional status. In the Spanish population the prevalence of malnutrition in this subgroup of patients ranges from 24.6% to 69.2% of hospital admissions, depending on the diagnostic criteria.<sup>1</sup> Malnutrition at discharge still remains a cause for concern, with prevalence between 6.9% to 27.6% among community-living elderly people<sup>1</sup>.

The causes of malnutrition in older people are complex and multi-factorial, including acute and chronic diseases, loss of appetite and reduced nutritional intake, psychological and psychosocial factors, and hospitalization *per se*.<sup>2,3</sup> Malnutrition has important adverse effects on clinical outcomes; from compromised immune function and impaired wound healing, to loss of functional status that may lead to frailty<sup>4</sup>.

Frailty, in turn, may occur as a result of an acute event or be the end stage of many chronic conditions, and it is identified by decreased reserves in multiple organ systems. It may be initiated by disease, lack of activity and inadequate nutritional intake, among others. Its main manifestations are loss of skeletal muscle mass and strength, and an impaired functional status, which results in a diminished ability to care for oneself and an increased risk for institutionalization, morbidity and mortality<sup>5,6</sup>. In hospital admitted patients, general functioning can deteriorate substantially in a relatively short time, therefore, their independence and autonomy may become a matter of concern at discharge.

Different strategies are available to improve the nutritional intake in older adults, from modifying the texture of solid and liquid foods to using oral liquid nutritional supplements in addition to meals. While many studies have used oral nutritional supplements in hospitalized or institutionalized patients, only a few have assessed the effects of increasing the energy and/or nutrient density of recipes<sup>7-9</sup>. Unfortunately, frailty or the risk of malnutrition in aged patients are not a criteria *per se* for oral nutritional supplementation coverage by the healthcare system in Spain, and research on diet enrichment in the community setting in the elderly population is very much needed.

Therefore, the aim of this study was to assess if the use of a treatment through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, improved energy and nutrient intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home.

## Methods

### *Study design and subjects*

This retrospective case series reports on the use of a diet enrichment treatment with protein and energy dense foods after hospital discharge, in consecutive patients at risk of malnutrition admitted to the Internal Medicine ward from April 2005 until July 2006.

Data was obtained through the review of the dietary and nutritional information gathered by dietitians during the admission and hospital visits of patients, along with the review of written and electronic health records. Subjects included for review were characterized as elderly patients at risk of malnutrition, assessed as a Mini Nutritional Assessment (MNA) score below 23.5 points and discharged to home with a treatment of diet enrichment, as well as the following criteria: over 65 years of age, involuntary weight loss over 5% during the last month or over 10% the last six months and anorexia. Patients eligible for oral nutritional supplementation, enteral nutrition or sent to a nursing home after discharge were excluded from the study.

### *Dietary treatment*

The treatment consisted in individualized dietary counseling once patients were discharged to home, aimed to increase their intake through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods. Patients and family caregivers received oral information and a handout with instructions on how to enrich meals in energy and/or protein according to the recommended quantities. Energy enrichment consisted of small servings with energy rich foods, each serving added approximately 50 kcal to the meal, and examples included: 20 g of raw semolina, 15 g of honey, 5 g of oil or 10 g of walnuts. Likewise, protein enrichment consisted of small servings with protein rich foods, each serving added approximately 5 grams of protein, and examples include: 20 g of powdered milk, 2 small egg whites, 30 g of ham or 2 portions of processed cheese. All servings examples were given in grams and cooking measurements (e.g. tablespoon), patients were instructed on how many servings they had to add daily and the best way to include them into their meals. There was a reinforcement of the treatment via telephone contact with a dietitian 4 weeks after discharge.

### *Dietary assessment*

At baseline, food intake was assessed during hospital stay by direct observation during three working days before discharge, by a dietitian or nursing staff. After discharge, there were data available from a 24-hour recall performed via telephone at week 4, and from a 3-day diet diary recorded before the hospital visit at week 12. Mean total energy, protein,



carbohydrates and fat intakes were calculated using the software Dietsource (version 3.0, Cath Soft, Spain).

#### Nutritional status and functional assessment

The MNA was used to assess the nutritional status<sup>10</sup>. Subjects were classified as normal nutritional status (>24 points), at risk of malnutrition (17-23.5 points), or malnourished (<17 points). Energy requirements were obtained based on the Harris-Benedict formula plus the stress and activity factors according to each patient. A minimum protein goal was set at 1 g/kg weight/day.

Different anthropometric parameters were obtained during admission and in a scheduled visit 12 weeks after discharge, including: body weight, height, body mass index (BMI), triceps skinfold, mid-upper arm muscle area and calf circumference.

All subjects underwent venous blood sampling on admission and during the follow-up visit to obtain routine biochemical and hematological parameters.

The Barthel Index was used as a measure of functionality<sup>11</sup>. This is a tool that assesses the activities of daily living of individuals on a scale ranging from 0 to 100 points. Low scores indicate high dependency and high scores show a more or less intact ability to care for oneself.

#### Statistical analysis

Continuous variables were analyzed as means, and categorical variables were transformed to frequencies for each category. All data are presented as means and 95% confidence intervals (CI) on parenthesis, unless indicated otherwise. For continuous variables, a Wilcoxon signed-rank test for paired data was performed to assess changes within baseline and after 4 and 12 weeks of treatment. Categorical variables were analyzed using a Mantel-Haenszel Chi-Square test. For all statistics, significance was accepted at the 5% probability level. Data analysis was performed with the use of the statistical analysis software SPSS (version 18, IBM Corporation, USA). Study approval was granted by the Ethics Committee of Clinical Research of the Hospital Clinic Universitari de Barcelona.

## Results

#### Patient characteristics

Forty-one patients in our sample met the inclusion criteria. At week 4, three patients refused the follow-up,

four had a worsening in their condition and changed treatment, and six died. Data from 28 patients were available at this time point. At week 12, only 17 patients could attend the follow-up visit; six refused further following, two had a worsening in their condition and changed treatment, and three died. Baseline characteristics for the initial sample are shown in table I.

The cause of hospital admission was heart failure in 13 (32%) patients, infection in 12 (29%), respiratory failure in eight (19%), gastrointestinal diseases in six (15%) and other conditions in two (5%) subjects. Patients had one or more of the following comorbidities: heart disease in 24 (59%) patients, diabetes in 11 (27%), respiratory disease in 11 (27%), kidney failure in 10 (24%), and liver disease in four (10%) patients.

During admission, all patients reported having anorexia, 40 (98%) moderate and one (2%) severe. Twenty-one (51%) patients needed a soft diet, 18 (44%) a standard diet, and two (5%) a pureed diet. Baseline MNA showed that 12 (29%) patients were malnourished and 29 (71%) were at risk of malnutrition.

#### Dietary assessment

As shown in table I, mean energy and protein intake at baseline did not reach energy requirements and the

**Table I**  
Baseline characteristics of patients

| Baseline characteristics (n = 41) |             |
|-----------------------------------|-------------|
| Age (years)                       | 83 ± 5      |
| Women/men                         | 27/12       |
| Weight (kg)                       | 59.1 ± 13.4 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 23.6 ± 3.9  |
| Triceps skinfold (mm)             | 12.5 ± 4.4  |
| MUAMA (cm)                        | 21.3 ± 2.3  |
| Calf circumference (cm)           | 31.9 ± 4.1  |
| Total proteins (g/L)              | 61 ± 7      |
| Total cholesterol (mg/dL)         | 142 ± 37    |
| Hemoglobin (g/L)                  | 110 ± 22    |
| Energy requirements (kcal)        | 1594 ± 297  |
| Protein goal (g)                  | 59 ± 13     |
| Energy intake (kcal)              | 1343 ± 176  |
| Protein intake (g)                | 55 ± 12     |
| Carbohydrate intake (g)           | 156 ± 42    |
| Fat intake (g)                    | 60 ± 29     |
| Barthel Index                     | 67 ± 18     |

Values are means and standard deviation. BMI: Body Mass Index. MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.

**Table II**  
Treatment received and mean baseline percentages of intake for energy and protein in relation to requirements

| Treatment received | Number of patients | Percentage of energy intake | Percentage of protein intake |
|--------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Energy enrichment  | 21 (51%)           | 81%                         | 100%                         |
| Protein enrichment | 3 (7%)             | 100%                        | 85%                          |
| Both enrichments   | 17 (42%)           | 82%                         | 78%                          |

minimum protein goal set. The criteria for diet enrichment were based on the percentage of intake for energy and protein with regard to the objectives set for each patient (Table II). The amount of dietary energy enrichment recommended was 200 kcal in 14 (34%) patients, 250 kcal in 19 (46%) patients and 300 kcal in five (12%) patients. Dietary protein enrichment was of 10 g in 16 (39%) patients, 15 g in three (7%) patients and 20 g in one (2%) patient.

Compared to baseline, patients significantly improved their energy and protein intake after 4 weeks of treatment, fulfilling the mean nutritional requirements (Table III). At week 4, 19 (68%) patients reached 100% of the energy requirements and 16 (57%) patients at least 1 g/kg weight of protein. The improvement in energy and protein intake was still manifest after 12 weeks of treatment, where seven (41%) patients reached 100% of the energy requirements and 13 (76%) patients the protein goal.

### Nutritional status and functional assessment

Of the 17 individuals that completed the follow-up, 14 (82%) patients were categorized as risk of malnutrition and 3 (18%) as malnourished, at baseline. After 12 weeks of dietary enrichment, the nutritional status classification significantly changed with eight (47%) patients categorized as normal nutritional status, eight (47%) as risk of malnutrition and one (6%) as malnourished ( $p = 0.021$ ). There was a 4.1% weight gain 12 weeks after discharge. We did not find any differences for other anthropometric measurements though, as shown in table IV. Even though plasma proteins and total cholesterol were inside normal ranges at baseline, they increased together with hemoglobin after treatment. Barthel Index scores showed a slight improvement, without reaching statistical significance.

**Table III**

*Mean values for energy and nutrient intake after 4 and 12 weeks of treatment*

| <i>Mean values for energy and nutrient intake after 4 weeks of treatment (n = 28)</i>  |                     |                  |                  |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|----------|
|                                                                                        | <i>Requirements</i> | <i>Discharge</i> | <i>4 weeks</i>   | <i>p</i> |
| Energy (kcal)                                                                          | 1650 (1528-1772)    | 1342 (1265-1419) | 1720 (1596-1844) | <0.001   |
| Protein (g)                                                                            | 61 (56-67)          | 56 (51-61)       | 67 (61-73)       | 0.002    |
| Carbohydrate (g)                                                                       | –                   | 158 (142-174)    | 178 (161-196)    | ns       |
| Fat (g)                                                                                | –                   | 58 (46-70)       | 86 (68-105)      | 0.011    |
| <i>Mean values for energy and nutrient intake after 12 weeks of treatment (n = 17)</i> |                     |                  |                  |          |
|                                                                                        | <i>Requirements</i> | <i>Discharge</i> | <i>12 weeks</i>  | <i>p</i> |
| Energy (kcal)                                                                          | 1730 (1575-1884)    | 1342 (1252-1433) | 1695 (1515-1876) | <0.001   |
| Protein (g)                                                                            | 62 (55-69)          | 59 (53-65)       | 66 (55-77)       | ns       |
| Carbohydrate (g)                                                                       | –                   | 160 (138-182)    | 202 (177-227)    | 0.006    |
| Fat (g)                                                                                | –                   | 55 (41-69)       | 68 (56-80)       | ns       |

Values are means and 95% CI.

**Table IV**

*Mean values for anthropometric, biochemical and functional data (n = 17)*

|                           | <i>Discharge</i> | <i>12 weeks</i>  | <i>p</i> |
|---------------------------|------------------|------------------|----------|
| Weight (kg)               | 62.4 (55.3-69.5) | 65.1 (57.6-72.5) | 0.011    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 24.8 (22.6-26.9) | 25.9 (23.6-28.1) | 0.014    |
| Triceps skinfold (mm)     | 13.1 (10.7-15.4) | 13.5 (10.8-16.1) | ns       |
| MUAMA (cm)                | 21.2 (19.9-22.6) | 21.5 (20-22.9)   | ns       |
| Calf circumference (cm)   | 31.7 (29.7-33.7) | 31.7 (29.4-34)   | ns       |
| Total proteins (g/L)      | 62 (58-65)       | 69 (65-74)       | 0.001    |
| Total cholesterol (mg/dL) | 143 (129-157)    | 163 (143-182)    | 0.041    |
| Hemoglobin (g/L)          | 103 (92-114)     | 114 (103-124)    | 0.048    |
| Barthel Index             | 76 (70-83)       | 82 (72-91)       | ns       |

Values are means and 95% CI. BMI: Body Mass Index. MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.

## Discussion

The aim of this study was to evaluate if the use of a treatment through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, could improve the energy and protein intake of elderly patients at risk of or with manifest malnutrition that were discharged home. Our results show how the treatment of this group of patients through the addition of small servings of energy and nutrient-dense foods to the usual diet resulted in increases of both energy and protein intakes. No significant changes were detected in functional status.

Malnutrition is a cause for concern among many admitted elderly patients, being common at hospital admission and discharge. Being malnourished at hospital discharge has been associated with a higher use of home health services, higher readmissions and mortality after hospitalization<sup>12-15</sup>. Diet enrichment is a dietary tool often used by dietitians in our hospital in the treatment of malnutrition, but its effectiveness had never been evaluated before. In contrast with oral nutritional supplementation, this modality of dietary treatment is a less well-researched area especially among community-living elderly people. Treatment assessment 4 weeks after patients were discharged showed how energy and protein intake significantly improved, compared to baseline. Besides, patients met the mean nutritional goals set for energy and protein. For those patients that arrived at the 12 weeks follow-up the improvement in energy and protein intake was maintained. We haven't been able to find studies in the literature aiming to evaluate the effect of diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods in a home-based setting, as is the case with our study. Dietary enrichment on community living elderly people was evaluated in a study where participants received a home-delivered lunch meal<sup>16</sup>. Subjects were randomized in two groups in a crossover within-subjects design, receiving a regular menu or an enhanced version of the same menu that provided twice the energy through enrichment with conventional foods. Similar to our results, the enriched meal resulted in a significant increase in mean energy and protein intakes, as well as in other nutrients.

Several studies have been conducted in the hospital setting and with institutionalized elderly people. Although oral nutritional supplementation seems to be the treatment of choice during hospital stay, the possibility of increasing energy and protein intake through the enrichment of hospital meals has been evaluated. These studies have shown how this kind of intervention allows elderly patients to increase their energy intake, with mixed results for protein intake, without hindering normal food intake<sup>17-19</sup>. In order to achieve this goal, the portion size of meals have to be kept small with an increased energy and nutrient density<sup>20</sup>. Similar problems may be faced by institutionalized elderly people in nursing homes, where between 20.8% to 33% of residents are malnourished in Spain<sup>1</sup>. A recent multi-

center study carried out in Spanish nursing homes concluded that there was a need to improve residents' energy intake, proposing as an alternative to increasing food portions, the enrichment of certain food types<sup>21</sup>. This approach has been investigated in other countries, such as the study of Ödlund Olin et al<sup>8</sup>, where elderly residents in a nursing home received energy-dense meals or standard meals for a 15-week period. Residents in the energy-dense meals group significantly increased their energy intake compared to the standard meal group. Another study investigated the effect of a 12-week intervention with energy and protein-enriched diet plus the use of snacks, on the nutritional status of residents at risk of malnutrition. At the end of the intervention, protein intake was significantly higher in the experimental group, although energy intake was similar in both the experimental and control groups<sup>22</sup>.

In our study, a significant number of patients with complete follow-up improved their MNA score. Besides, body weight and BMI significantly improved after 12 weeks of treatment, although these patients already had a good BMI at baseline. Other studies have also found improvements on weight and BMI through diet enrichment, although the greatest effect is usually found in those patients with a low BMI at baseline<sup>8</sup>. Even though variations within limits of normality have little clinical relevance, the increases in biochemical parameters observed in our study could be a result of dietary enrichment as well.

Older adults can be admitted to a hospital with a good functional status and lose some of that function upon discharge. In our study, functional status assessed as activities of daily living with the Barthel Index showed little progress. This lack of significant improvement after 12 weeks of treatment could have been caused, in part, by the fact that those patients in better condition arrived at the follow-up visit, while those with lower scores in the Barthel Index were the ones that died or were lost due to a worsening in their condition. Other studies have not been able to find any progress on functional status with this kind of nutritional intervention either<sup>8,22</sup>.

There are a number of methodological limitations inherent to a retrospective case series study, including the lack of a control group and the possibility of selection bias. Without a control group it is not possible to distinguish if the changes observed were due to the treatment or inherent to an improvement in the clinical status of patients after discharge. In any case, our data suggest that this kind of intervention might be a valid alternative to increase energy and protein intake. In addition to these, the review of health records showed a lack of data due to a loss of patients at the 12-week follow-up visits, which limited sample size. The subjects included in this study suffered from a variety of chronic diseases and co-morbidities, which caused a loss of an important number of patients due to a worsening in their condition or death before the follow-up visit. Besides, the use of the Barthel Index as the only

measure of functional status without the use of other tools such as the measure of strength (e.g. grip strength) or mobility (e.g. gait speed), constitutes another limitation.

Other diet-based interventions such as increasing the number of meals have not warranted an improvement in energy intake among elderly people<sup>23</sup>. Given the small appetite of this kind of patients, diet enrichment seems a feasible nutritional treatment to increase energy and protein intake and meet nutritional goals among elderly patients discharged to home. Besides, in a time of economic constraints and with predicted further cuts in healthcare systems around many European countries, menu enrichment with conventional foods could be a viable, easy and effective intervention in those elderly patients that may not be eligible for oral nutritional supplementation coverage by some national healthcare systems.

Therefore, using small servings of energy and protein dense foods to enrich meals might prove a useful and inexpensive treatment for those elderly patients at risk of or with manifest malnutrition discharge home. We believe that our results justify carrying out prospective studies in elderly patients at risk of malnutrition. It would be valuable to compare the effects of diet enrichment with energy dense foods versus conventional oral nutritional supplementation on nutrient intake and nutritional status. Moreover, achieving improvements in functional status through nutritional therapies will require multi-factorial interventions and specific evaluations that address physical factors.

## References

1. Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 502-8.
2. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010; 29: 151-3.
3. McMin J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ* 2011; 342: d1732.
4. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
5. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007; 120: 748-53.
6. Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 390-4.
7. Neelemaat F, Bosmans JE, Thijs A, Seidell JC, Bokhorst-de van der Schueren MAE van. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 295-301.
8. Odlund Olin A, Armyr I, Soop M, Jerstrom S, Classon I, Cederholm T, Ljunggren G, Ljungqvist O. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clin Nutr* 2003; 22: 125-31.
9. Pérez Llamas F, Moregó A, Tóbaruela M, García MD, Santo E, Zamora S. Prevalencia de desnutrición e influencia de la suplementación nutricional oral sobre el estado nutricional en ancianos institucionalizados. *Nutr Hosp* 2011; 26: 1134-40.
10. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bannahum D, Lauque S, Albaredo JL. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116-22.
11. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
12. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 571-8.
13. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281: 2013-9.
14. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 975-8; quiz 979-80.
15. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson M-M, Conright KC, Lewis C, Tariq S, Morley JE. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 308-13.
16. Silver HJ, Dietrich MS, Castellanos VH. Increased energy density of the home-delivered lunch meal improves 24-hour nutrient intakes in older adults. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 2084-9.
17. Olin AO, Osterberg P, Hädel K, Armyr I, Jerström S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *JPEN* 1996; 20: 93-7.
18. Gall MJ, Grimble GK, Reeve NJ, Thomas SJ. Effect of providing fortified meals and between-meal snacks on energy and protein intake of hospital patients. *Clin Nutr* 1998; 17: 259-64.
19. Lorefält B, Wissing U, Unosson M. Smaller but energy and protein-enriched meals improve energy and nutrient intakes in elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 243-7.
20. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr* 2000; 19: 451-4.
21. Mila R, Abellana R, Padro L, Basulto J, Farran A. High consumption foods and their influence on energy and protein intake in institutionalized older adults. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 115-22.
22. Smoliner C, Norman K, Scheufele R, Hartig W, Pirlich M, Lochs H. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition* 2008; 24: 1139-44.
23. Odlund Olin A, Koochek A, Cederholm T, Ljungqvist O. Minimal effect on energy intake by additional evening meal for frail elderly service flat residents--a pilot study. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 295-301.



Original / *Cáncer*

# Anti-proliferative action of silibinin on human colon adenomatous cancer HT-29 cells

Reyhan Akhtar<sup>1</sup>, Mohd. Ali<sup>2</sup>, Safrunnisa Mahmood<sup>3</sup> and Sankar Nath Sanyal<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and <sup>3</sup>Department of Experimental Medicine and Biotechnology. Postgraduate Institute of Medical Education and Research. Chandigarh. <sup>2</sup>Faculty of Pharmacy. Jamia Hamdard. New Delhi. <sup>4</sup>Department of Biophysics. Panjab University. Chandigarh.

## Abstract

**Background:** Silibinin a flavonoid from milk thistle (*Silybum marianum*) exhibit a variety of pharmacological actions, including anti-proliferative and apoptotic activities against various types of cancers in intact animals and cancer cell lines. In the present study, the effect of silibinin on human colon cancer HT-29 cells was studied.

**Method:** Incubations of cells with different silibinin concentrations (0.783-1,600 ug/ml) for 24, 48 or 72 h showed a progressive decline in cell viability.

**Results:** Loss of cell viability was time dependent and optimum inhibition of cell growth (78%) was observed at 72 h. Under inverted microscope, the dead cells were seen as cell aggregates. IC<sub>50</sub> (silibinin concentration killing 50% cells) values were 180, 110 and 40ug/ml at 24, 48 and 72 h respectively.

**Conclusion:** These findings re-enforce the anticancer potential of silibinin, as reported earlier for various other cancer cell lines (Ramasamy and Agarwal (2008), Cancer Letters, 269: 352-62).

(Nutr Hosp. 2014;29:388-392)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7080

Key words: Colon cancer. HT-29. Proliferation. Silibinin.

## ACCIÓN ANTI-PROLIFERATIVA DE SILIBININA SOBRE EL CÁNCER ADENOMATOSO DE COLON HUMANO LAS CÉLULAS HT-29

## Resumen

**Antecedentes:** Silibinina un flavonoide a partir de la leche de cardo mariano (*Silybum marianum*) exhiben una variedad de acciones farmacológicas, incluyendo actividades anti-proliferativas y apoptóticas contra varios tipos de cánceres en animales intactos y líneas celulares de cáncer. En el presente estudio, se estudió el efecto de silibinina en células humanas de cáncer de colon HT-29.

**Método:** Las incubaciones de las células con diferentes concentraciones silibinin (0,783-1.600 ug/ml) para 24, 48 o 72 horas mostró un descenso progresivo de la viabilidad celular.

**Resultados:** La pérdida de la viabilidad celular fue de tiempo de inhibición dependiente y óptima de crecimiento de las células (78%) se observó a las 72 horas. Bajo microscopio invertido, las células muertas fueron vistos como los agregados de células. IC<sub>50</sub> (concentración de silibinina matar a las células 50%) los valores fueron 180, 110 y 40 ug/ml a las 24, 48 y 72 horas, respectivamente.

**Conclusión:** Estos resultados volver a hacer cumplir la potenciales contra el cáncer de silibinina, como se informó anteriormente para varias otras líneas celulares de cáncer (Ramasamy y Agarwal (2008), Cancer Letters, 269: 352-62).

(Nutr Hosp. 2014;29:388-392)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7080

Palabras clave: Cáncer de colon. HT-29. Proliferación. Silibinin.

**Correspondence:** Sankar Nath Sanyal.  
Department of Biophysics.  
Panjab University.  
Chandigarh 160014.  
India.  
E-mail: sanyalpu@gmail.com

Recibido: 25-IX-2013.  
1.ª Revisión: 3-X-2013.  
Aceptado: 5-XI-2013.



## Abbreviations

DMSO: Dimethyl Sulphoxide.  
ELISA: Enzyme linked immune sorbant assay.  
FACS: Fluorescence-activated cell sorting.  
IC50: Inhibitory Concentration 50.  
MTT: 5,(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2, 5 dimethyl tetrazolium bromide.  
µg: Microgram.

## Objectives

Analysis of anti proliferative activity of Silibinin on HT-29 cell line at different time periods

## Introduction

Silibinin is a flavonoid, and an active ingredient of milk Thistle (*Silybum marianum*) extracts. The compound exhibits numerous pharmacological activities<sup>1</sup>. Silibinin exhibits anti-inflammatory, anti-oxidant and cytotoxic effects in number of studies<sup>2</sup>. The drug has been used in humans as anti-hepatotoxic agent in the treatment of hepatic carcinoma, Cirrhosis, and as cytotoxic agent against chemotherapeutic side effects in children with acute lymphoblastic lymphoma<sup>3-5</sup>. FACS (Flourescence activated cell sorter) studies by Agarwal et al.<sup>6</sup> have shown elevated expression of cyclin dependent kinase D activity, resulting in cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer HT-29 cell line. Inhibition of skin cancer cell growth by silibinin has been reported<sup>7</sup>. Hogan et al.<sup>8</sup> have shown that silibinin inhibits cell proliferation and causes cell cycle arrest of a number of colon cancer cell lines; namely Fet, Geo and HCT-116. Silibinin is reported to exhibit chemo preventive and chemo therapeutic actions against various types of cancers in animals systems also<sup>9-12</sup>. Anti-angiogenic properties of silibinin have been described by Yang et al.<sup>13</sup> in LoVo colon cancer cell line. Singh et al.<sup>14</sup> have reported cancer preventive and therapeutic efficacy of silymarin in animal cancer cell line cultures also.

HT-29 is adenomatous cancer cell line derived human colon. Compared to other cell lines, these cells are more malignant and are frequently used as an experimental model of colon cancer in cell culture. In the present study, the effect of silibinin on the growth of HT-29 cells was investigated in cell culture. These findings suggest that silibinin is a potent inhibitor of the growth of the cells, which produced nearly 80% inhibition of cell viability after 72 h and aggregation of the dead cells *in vitro*.

## Material and Methods

All chemicals used were of analytical grade quality. Silibinin and MTT were procured from Sigma Chemical

Co., St.Louis (MO, USA). HT-29 cells were obtained from National Centre for Cell Science (Pune) India.

## HT-29 Cell Culture

Human colorectal adenocarcinoma cell line HT-29 cells were maintained in Mc Coy's 5A media (Invitrogen), supplemented with heat inactivated 10% fetal calf serum. Streptomycin and penicillin were added to the medium to protect against the bacterial contamination. After cells had reached 60-80% confluency, they were trypsinized using Trypsin-EDTA solution (Gibco) followed by sub culturing at 1:4 -1:8 dilutions. Culture medium was changed every 72 h. The cells were cultured at 5% CO<sub>2</sub>- Air mixture at 37°C in humidified incubator. The cells were treated with silibinin dissolved in Dimethylsulfoxide (DMSO) at concentrations of 0.783, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800, and 1,600 µg/ml and cell viability was determined at 24, 48 and 72 h by performing MTT [5,(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2, 5 dimethyl tetrazolium bromide] assay.

## MTT Assay

MTT cell proliferation assay was performed following the method describe by Noh et al.<sup>15</sup> This assay is based on the reduction of tetrazolium salt of MTT to form ultra purple Formozan by the viable cells. 50 µl of the HT-29 cell suspension was placed in 96 well plates at a density of 1X10<sup>6</sup> cells per well and incubated with MTT (5 mg/ml in phosphate buffered saline) in humidified incubator for 2-3 h. The cells were treated with silibinin dissolved in DMSO. The purple blue MTT formazan precipitate was dissolved in 100 ul of DMSO. Metabolically active cells were quantified by measuring the Optical Density at 580nm in STAT Fox 325+stop-type ELISA reader (Awareness Technology Inc, USA). Cell viability was tested after 24, 48 and 72 h. The values of IC50 (concentration which inhibited 50% of cells) was determined at each of the time intervals, by plotting data on cell viability vs silibinin concentration. All assays were done in triplicate at each of the time intervals. A parallel manual count of the cells was also carried out to corroborate the MTT assay results. Microphotograph of the cells was taken by an inverted microscope (Olympus, Japan) after trypan blue staining of the cells<sup>16</sup>.

## Results

Figure 1 shows the structure of silibinin molecule, which is a bioactive flavonoid and active ingredient of milk thistle (*Silybum marianum*).

As shown in figure 2A control cells and figure 2B cells incubated with DMSO appeared well separated

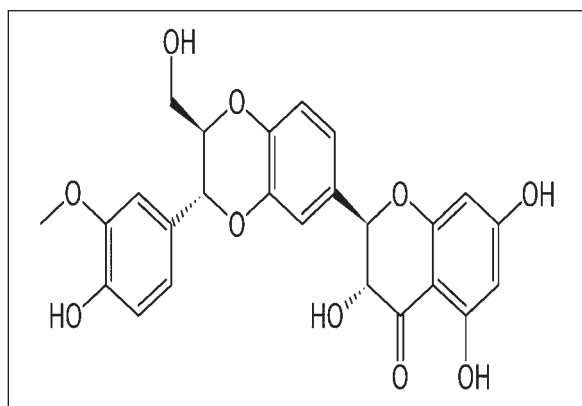


Fig. 1.—Structure of silibinin.

and normal under the growth conditions. However, the cells grown in presence of silibinin for 24 h showed an aggregated mass of dead cells, at a concentration of 1600 µg/ml of the drug (fig. 2C) under inverted microscope. MTT assay revealed a progressive decline in cell viability with an increase in the drug concentration from 0.783 to 1600 µg/ml (fig. 3). At the highest concentration of silibinin used, after 24 h, 71% of the cells were found dead, while only 29% viable cells were present in the culture well. Similarly, when HT-29 cells were incubated with the drug for 48 h, revealed a large mass of the dead cells, when viewed under microscope (fig. 2D). MTT assay also revealed a steep decline in cell viability, as the drug concentration was increased. At the highest silibinin concentration, 73% of the cells were killed, while 27% of viable cells were seen under these conditions (fig. 3).

HT-29 cells, when incubated in presence of the different concentrations of silibinin for 72 h showed a larger

mass of the aggregated dead cells (fig. 2E). The cell proliferation and viability as determined by MTT assay revealed a decline in cell viability as the drug concentration was increased from 0 to 1600 µg/ml in the culture medium. At the highest concentration of silibinin used, 78% of the cells were recorded as dead, while 22% of viable cells were observed under these conditions (fig. 3). Silibinin concentration, which inhibited 50% of the cells (IC<sub>50</sub>) values were determined from the data presented in figure 3. As shown in table I, cells incubated with silibinin for 24 h showed IC<sub>50</sub> value of 180 µg/ml, which was further reduced to 110 µg/ml for HT-29 cells incubated with the drug for 48 h. The value of IC<sub>50</sub> for cells incubated with silibinin for 72 h was 40 µg/ml under these conditions. These results show that efficacy of the drug in killing HT-29 cells *in vitro* was markedly enhanced with time when the cells were allowed to be in contact with silibinin up to 72 h.

## Discussion

Interest in the use of naturally occurring compounds as chemopreventive agents for carcinogenesis has been on the rise in recent years since a variety of fruits, vegetable and phytochemicals offer high anti-cancer efficacy and low toxicity to normal tissues. Silibinin is one such compound, which has strong anti-proliferative activity against various cancer cell lines<sup>1,2</sup>. In the present study, MTT assay was used to determine cell viability in the absence and presence of different concentrations of silibinin using HT-29 cells. The data, presented herein show, that viability of the cells was reduced by over 72% in presence of silibinin, after 24–72 h. These results in general are in agreement to

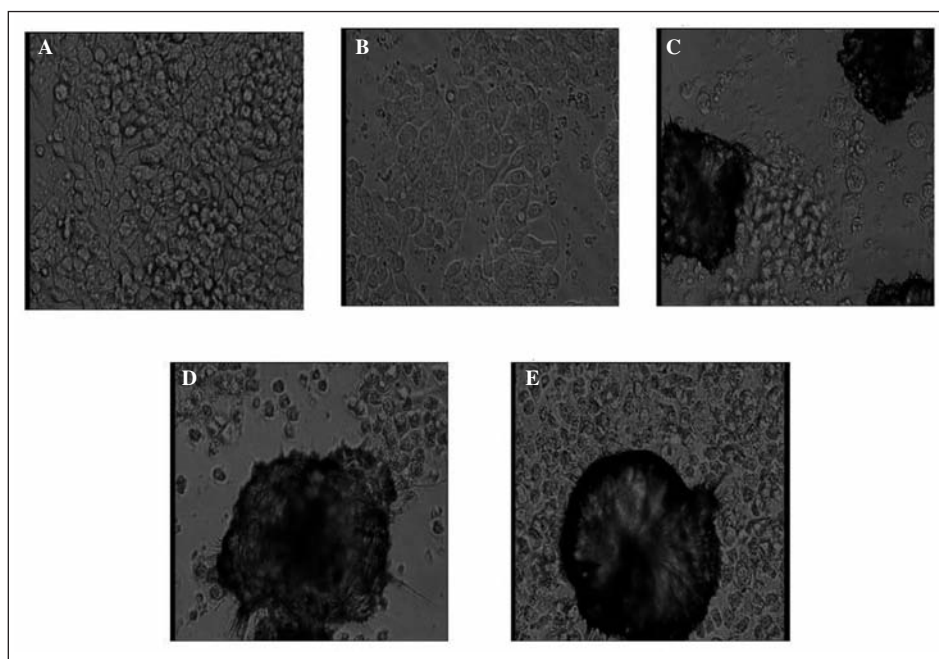


Fig. 2.—A) Control cells; B) Cells incubated with DM-SO; C) Cells incubated with 1,600 µg/ml silibinin for 24 h; D) Cells incubated with 1,600 µg/ml silibinin for 48 h; E) Cells incubated with 1,600 µg/ml Silibinin for 72 h.

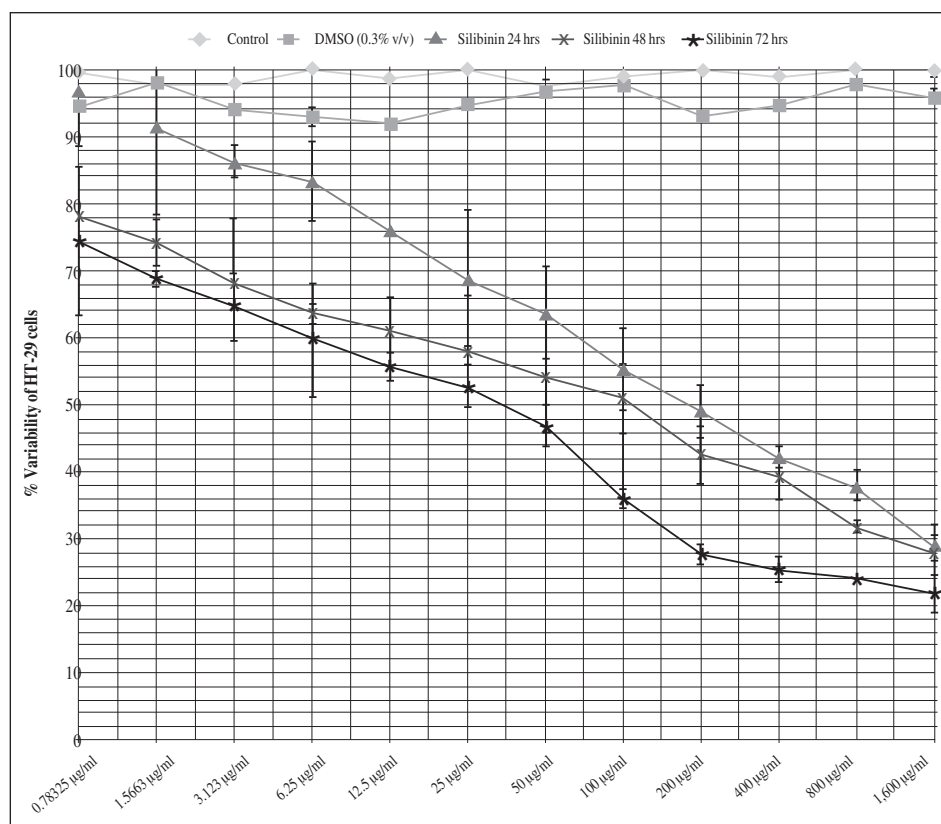


Fig. 3.—MTT assay of HT-29 cells in presence of different concentrations of silibinin. Cells were incubated with silibinin for 24, 48 or 72 h. After washing the cells with PBS, the cell viability was assessed by MTT assay, as described under Materials and Methods. All assays were carried out in triplicate. Vertical bars indicate the SD of the mean at various points. Similar experimental conditions were employed as for results given in figure 2.

**Table I**  
*IC<sub>50</sub> and % cell viability values for silibinin at different time in HT-29 cell line*

| Incubation time (hrs) | No. of cells/well   | IC <sub>50</sub> (µg/ml) | % cell viability |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|------------------|
| 24                    | 1 x 10 <sup>6</sup> | 180                      | 29               |
| 48                    | 1 x 10 <sup>6</sup> | 110                      | 27               |
| 72                    | 1 x 10 <sup>6</sup> | 40                       | 22               |

earlier studies of Agarwal et al.<sup>6</sup>, who reported cell-cycle arrest and apoptosis of the colon cancer cells. Similar to earlier reports, the potency of silibinin to inhibit cell growth was augmented with increase in time the cells were allowed to interact with the drug. Although Silibinin inhibits the growth of a number of cancer cell lines *in vitro*, but the degree of inhibition varies with severity of the carcinogenicity. Present data show, IC<sub>50</sub> values for HT-29 cells was 40 µg/ml at 72 h, whereas other investigators reported IC<sub>50</sub> values of 75 µg/ml for HT-29 cells using FACS analysis (4), 150 µM for bladder papilloma RT4 cells (5), and 5 µg/ml for FET cells and GEO cells and 38 µg/ml for HT116 cells<sup>8</sup>. Noh et al.<sup>15</sup> have reported IC<sub>50</sub> value for silibinin in MCF-7 human breast cancer cells. Thus, the efficacy of silibinin in inhibiting the growth of different cancer lines is quite different. Such differences in the potency of the drug in arresting cell growth may be due to differences in the experimental conditions used, the cell type and potential carcinogenicity of the cell lines.

Although the underlying mechanism by which silibinin inhibits the cell growth of cancer lines is essentially unknown. But it was apparent, that the dead cells produced an aggregated massive cell mass. Agarwal et al.<sup>6</sup> have reported the up regulation of certain cell cycle bio-markers, such as Kopl/p27 and Cipl/p21 proteins, as well as the mRNA levels encoding these proteins. However, a decrease in the expression of CDK2 and CDK4, cyclin E and Cyclin D1 proteins was also observed. It was reported that 15% of the cells showed apoptotic cell death after 48 h of silibinin treatment of the cells. Present data showed 78% of the cells died after 72 h, when incubated with 1,600 µg/ml of silibinin. The apparent discrepancy in the two studies may be attributed to different concentration of the drug used in the two studies (100 versus 1,600 µg/ml).

Hogan et al.<sup>8</sup> have described that silibinin markedly inhibited the cell proliferation by causing cell cycle arrest, which involved a decrease in CDK expression, which is a fundamental cell cycle regulatory protein.

The effect of silibinin was more potent in HCT116 cells, which exhibit more malignancy compared to FET and GEO cancer cell lines. Inhibition of human prostate cancer PC-3 tumour xenograft in athymic nude mice by silibinin treatment has also been reported by Singh et al.<sup>18</sup> The observed decrease in tumour growth was associated with reduced Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression. An increase in apoptosis of human bladder papilloma RT-4 cancer cells by silibinin has been reported by Tyagi et al.<sup>17</sup> both *in vivo* and *in vitro* conditions. Silibinin exposure elevated the expression of P53 levels in RT-4 cells and increased phosphorylation of ser-15 activated caspase cascade and caused bid cleavage for apoptosis. Enhanced apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells in presence of silibinin has been described by Noh et al.<sup>11</sup>. A 60% decrease in cell viability was observed by these investigators in presence of 200 µM silibinin. Silibinin has been reported to exhibit strong anti-oxidant activity in intact animal systems<sup>2</sup>. This property of the compound could be the underlying basis of its anti-tumour activity in a variety of cancer cell lines, including HT-29 cells, as shown in the present study. Hadi et al.<sup>19</sup> have proposed that anti-cancer property of plant polyphenols involves the arrest of cell-cycle by inducing cyclin A and E and inactivation of cell cycle regulator cdc2. It was shown that polyphenols with anti-cancer and pro-apoptotic properties are able to sequester the endogenous copper ions in the nucleus, which lead to an inter-nucleosome DNA breakage, since such regions of DNA are more labile to cleavage by reactive oxygen species (ROS).

In conclusion, the present findings support the earlier anticancer properties of silibinin that has great potential in inhibiting the growth of HT-29 cancer cells *in vitro*. The drug could be useful as a potential chemo preventive and therapeutic agent in the treatment of colon cancer.

## References

1. Ramasamy K, Agarwal R. Multi-target therapy of cancer by Silymarin. *Cancer Letters* 2008; 269: 352-62.
2. Feher J, Lang I, Deak G, Cornides A, Nekam K, Gergely P. Effect of bioflavonoid silymarin on *in vitro* activity and expression of superoxide dismutase enzyme. *Acta Physiol Hung* 1991; 78: 3-9.
3. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver diseases. *Am J Physiol* 1998; 93: 139-43.
4. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren C, Decarli LM. Silymarin retards the progression of alcohol induced hepatic fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 336-9.
5. Cui W, Gu F, Hu K-Q. Effects and mechanism of silybum on human hepatocellular carcinoma xenograft in nude mice. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1943-50.
6. Agarwal C, Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Tecklenburg M, Sclafani RA, Agarwal R. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer HT-29 cells. *Oncogene* 2003; 22: 8271-82.
7. Rainon F. Milk thistle. *Am Farm Physican* 2005; 72: 1285-9.
8. Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M, Kahlenberg MS. Flavonoid silibinin inhibits and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer. *J Surg Res* 2007; 143: 58-65.
9. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio-Drugs* 2001; 15: 465-89.
10. Tyagi A, Raina K, Singh RP, Gu M, Agarwal C, Harrison G, Glode LM, Agarwal R. Chemo-preventive effects of Silymarin and silibinin on N-butyl-N- (hydroxybutyl) nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3248-55.
11. Li L, Geo Y, Zhang I, Zeng J, He D, Sun Y. Silibinin inhibits cell growth and induces apoptosis by caspase activation, down regulating surviving and blocking FGFR-ERK activation in renal cell carcinoma. *Cancer Letters* 2008; 272: 61-9.
12. Zeng J, Sun Y, Wu K, Li L, Zhang G, Yang Z, Wang Z, Zhang D, Xue Y, Chen Y, Zhu G, Wang X, He D. Chemopreventive and chemotherapeutic effects of intravesical silibinin against bladder cancer by acting on mitochondria. *Mol Cancer Ther* 2011; 10 (1): 104-16.
13. Yang SH, Lin JK, Chen WS, Chiu JH. Yang Anti-angiogenic effects of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J Surg Res* 2003; 113 (1): 133-41.
14. Singh RP, Agarwal R. Prostate cancer: Chemoprevention by silibinin, Bench to bedside. *Mol Carcinogenesis* 2006; 45: 436-42.
15. Noh EM, Yi MS, Youn HJ, Lee BK, Lee YR, Han JH, Yu HN, Kim JS, Jung SH. Silibinin enhances ultraviolet-B induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *J Breast Cancer* 2011; 14: 8-13.
16. Humason GL. Animal Tissue Techniques, Freeman and Company, San Francisco, CA, 1979; 470.
17. Tyagi A, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin activates p53-caspase 2 pathway and causes caspase mediated cleavage of Cip1/p21 in apoptosis induction in bladder treatment cell papilloma RT4 cells: Evidence for regulatory loop between p53 and caspase 2. *Carcinogenesis* 2006; 27 (11): 2269-80.
18. Singh RP, Deep G, Blouin MJ, Pollak M, Agarwal R. Silibinin suppresses *in vivo* growth of human prostate carcinoma PC-3 tumor xenograft. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2567-74.
19. Hadi SM, Bhat SH, Azmai AS, Hanif S, Shamin U, Ullah MF. Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols, A putative mechanism for anticancer properties. *Seminars in Cancer Biology* 2007; 17: 370-6.





Original / *Sports and exercise*

## Perception of physical fitness is associated with perception of body weight; sociodemographic analysis in Spain

Carlos M<sup>a</sup> Tejero-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Educación Física. Deporte y Motricidad Humana. Universidad Autónoma de Madrid. España.

### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to analyse the relationship between sociodemographic characteristics, body weight perception and physical fitness perception.

**Methods:** Survey by means of personal interview. The sample consisted of 8,594 participants living in Spain between 15 and 97 years of age. Sampling error was  $\pm 1.07\%$ .

**Results:** Of the people who reported having good or excellent physical fitness, there was a proportionally greater prevalence of males, people aged 15 to 34, people with university studies and people from an upper or very upper social class ( $P < 0.001$ ). It was also inferred that there was a greater possibility of perceiving deficient or very bad physical fitness in cohorts who felt that they should gain a bit of weight (OR = 2.87), lose a bit of weight (OR = 2.31) or lose a lot of weight (OR = 8.78).

**Conclusion:** Perception of physical fitness is associated with perception of body weight, independently of people's sociodemographic characteristics.

(Nutr Hosp. 2014;29:393-396)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7009

Key words: *Physical fitness perception. Body weight perception. Sociodemographic characteristics.*

### LA PERCEPCIÓN DEL ESTADO DE FORMA FÍSICA ESTÁ ASOCIADA A LA PERCEPCIÓN DEL PESO CORPORAL; ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICO EN ESPAÑA

### Resumen

**Introducción:** El objetivo del trabajo fue analizar la relación entre características sociodemográficas, percepción de peso corporal y percepción de estado de forma física.

**Métodos:** Encuesta mediante entrevista personal. La muestra estuvo formada por 8.594 participantes residentes en España de entre 15 y 97 años. El error muestral fue  $\pm 1,07\%$ .

**Resultados:** Entre las personas que declararon estar bien de peso o tener una forma física buena o excelente hubo, proporcionalmente, mayor prevalencia de hombres, jóvenes de entre 15 y 34 años, personas con estudios universitarios y ciudadanos de clase social alta o muy alta ( $P < 0,001$ ). Además, se infirió mayor posibilidad de percibir una forma física deficiente o muy mala en las cohortes que consideraron que les vendría bien ganar algo de peso (OR = 2,87), perder unos pocos kilos (OR = 2,31) o perder muchos kilos (OR = 8,78).

**Conclusión:** La percepción del estado de forma física está asociada a la percepción del peso corporal, independientemente de las características sociodemográficas de las personas.

(Nutr Hosp. 2014;29:393-396)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7009

Palabras clave: *Percepción de estado de forma física. Percepción de peso corporal. Datos sociodemográficos.*

### Abbreviations

C: Contingency quotient.

CI 95%: Confidence interval of 95%.

CIS: Centro de Investigaciones Sociológicas (Sociological Research Center).

OR: Odds ratio.

z: Corrected typified remainders.

$\chi^2$ : Pearson's chi-square test for independence.

**Correspondence:** Carlos M.<sup>a</sup> Tejero-González.  
Facultad de Formación de Profesorado y Educación.  
Despacho II-319.  
Ciudad Universitaria de Cantoblanco.  
Francisco Tomás y Valiente, 3.  
28049 Madrid.  
E-mail: carlos.tejero@uam.es

Recibido: 21-IX-2013.

1.<sup>a</sup> Revisión: 3-X-2013.

Aceptado: 8-X-2013.

### Introduction

The Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) operating under the auspices of the Spanish Ministry of the Presidency, with the chief mission of producing studies of Spanish society. Since 1980, every five years without fail the CIS has conducted surveys on the sports habits of people living in Spain. These surveys use personal interviews and rigorously selected samples to produce highly reliable studies.<sup>1,2</sup> Two markers asked about in the 2010 survey were body weight perception and physical fitness perception.

With regard to body weight, obesity is known to increase the risk of cardiovascular and respiratory diseases,<sup>3</sup> and that people with obesity can come under social pressure, or be made fun of by their peers or relatives,<sup>4</sup> which can lead to stigmatisation.<sup>5</sup> At the same time, and without contradicting the above, it is well known that there are frequent cases of people who,



although having an objectively balanced weight, perceive themselves to be more obese than they really are,<sup>6</sup> which among other effects can lead them to have a less positive image of their body. In this sense, the work of Jáugeri-Lobera et al.<sup>7</sup> is of particular interest, as it uses a sample of Spanish adolescents to analyse the relationship between perception of body weight and other variables, such as body assessment, self-esteem and general mental health. With regard to physical fitness, obesity is negatively related to physical fitness in the different periods of evolution of a person's life,<sup>8,9</sup> and studies show that physical fitness is a powerful marker of health.<sup>10</sup>

Thus, in accordance with the above, the objective of the study was to analyse the relationship between sociodemographic characteristics, body weight perception and physical fitness perception. The hypothesis was that people who feel that they have an imbalanced body weight also perceive that they are less physically fit, regardless of their sociodemographic profile.

## Methods

### *Procedure and ethical considerations*

This research is a second analysis of data from the Survey on Sports Habits in Spain carried out by the CIS in 2010 (n = 8.925).<sup>2</sup> The CIS provided and authorised the use of the data for this study and the Ethics Committee of the Autonomous University of Madrid approved the research.

### *Variables*

Six variables were analysed: gender, age, level of studies, economic status, body weight perception and physical fitness perception. Three age categories were formed: 15-34 years, 35-54 years, and 55 years or older. For the level of studies variable, four categories were established: no studies, primary education, secondary education or vocational training, and university education. For the sociodemographic status variable, five categories were established: unskilled manual worker, skilled manual worker, traditional middle classes, new middle classes, and upper or very upper class. With regard to perception of body weight, participants were asked what they thought of their body weight, by choosing from four answers: fine with current weight; should gain a bit of weight; should lose some weight; and should lose a lot of weight. Finally, with regard to the physical fitness variable, participants were asked to say how fit they were according to five possible answers: very bad; deficient; acceptable; good; and excellent. The answers were then grouped into three categories: deficient and very bad; acceptable; and good or excellent.

### *Participants and sampling error*

For this study only participants with complete data in all the aforementioned variables were selected, excluding sampling units with lost cases or who failed to answer any of the questions. The final sample consisted of 8,594 participants (96.29% of those surveyed), aged between 15 and 97. Considering these data, the sampling error for a confidence level of 95% (1.96 sigma),  $p = q$ , and using the single random sampling method, was  $\pm 1.07\%$ .

### *Statistical analysis*

Pearson's chi-square test for independence ( $\chi^2$ ) was performed, quantifying the degree of association of the relationships by means of the statistical contingency coefficient (C). The directions of the differences were identified by analysing the corrected typified remainders (z). To estimate whether the different perceptions of body weight increase the likelihood of participants perceiving a deficient or very bad state of fitness, a dichotomous simple logistic regression was carried out, inferring the odds ratio (OR) and confidence interval at 95% (CI 95%). Calculations were made using the *IBM SPSS Statistics 20* software package (IBM Corporation, USA). The established confidence level was 95% ( $p < 0.05$ ).

## Results

As table I shows, both the body weight perception and physical fitness perception were associated with the sociodemographic variables of gender, age, level of studies and socioeconomic status ( $P < 0.001$ ). The contingency coefficients indicated intensities of association of between 0.07 and 0.17 for body weight, and between 0.09 and 0.22 in physical fitness. With regard to the people who reported having good body weight, the largest positive typified remainders indicated that there was a proportionally greater prevalence of males ( $z = 8.2$ ), people between the ages of 15 to 34 ( $z = 9.3$ ), people with university studies ( $z = 3.8$ ) and people from an upper or very upper social class ( $z = 3.8$ ). The same categories were observed upon analysis of the cohort who perceived their physical fitness to be good or excellent: males ( $z = 10.7$ ), people aged 15 to 34 ( $z = 12.8$ ), people with university studies ( $z = 2$ ) and people from an upper or very upper class ( $z = 3$ ).

Table II shows that, having adjusted the sociodemographic variables analysed in this study (model 2), in relation to people who report having a well-balanced body weight, there is a greater possibility of perceiving deficient or very bad physical fitness in cohorts who considered that they should gain a bit of weight (OR = 2.87), lose a bit of weight (OR = 2.31) or lose a lot of weight (OR = 8.78).

**Table I**  
Body weight perception and physical fitness perception. Chi-square test for independence

| Sociodemographic variables       | n     | %    | Body weight perception                           |                                                  |                                                 |                                                  | Physical fitness perception                    |                                    |                                           |
|----------------------------------|-------|------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                  |       |      | Fine with current weight<br>47.7%<br>(n = 4,097) | Should gain a bit of weight<br>3.9%<br>(n = 336) | Should lose some weight<br>38.8%<br>(n = 3,331) | Should lose a lot of weight<br>9.7%<br>(n = 830) | Very bad<br>16.5%<br>(n = 1,419)               | Acceptable<br>38.6%<br>(n = 3,314) | Good or excellent<br>44.9%<br>(n = 3,816) |
| Gender                           |       |      | $\chi^2 = 96.1$ ; df = 3; P < 0.001; C = 0.10    |                                                  |                                                 |                                                  | $\chi^2 = 131.9$ ; df = 2; P < 0.001; C = 0.12 |                                    |                                           |
| Female                           | 4,349 | 50.6 | <b>43.3 (-8.2)</b>                               | <b>3.3 (-3.1)</b>                                | <b>42.1 (6.4)</b>                               | <b>11.4 (5.4)</b>                                | <b>19.8 (8.2)</b>                              | <b>41 (4.7)</b>                    | <b>39.3 (-10.7)</b>                       |
| Male                             | 4,245 | 49.4 | <b>52.2 (8.2)</b>                                | <b>4.6 (3.1)</b>                                 | <b>35.4 (-6.4)</b>                              | <b>7.9 (-5.4)</b>                                | <b>13.2 (-8.2)</b>                             | <b>36.1 (-4.7)</b>                 | <b>50.7 (10.7)</b>                        |
| Age (years)                      |       |      | $\chi^2 = 254.5$ ; df = 6; P < 0.001; C = 0.17   |                                                  |                                                 |                                                  | $\chi^2 = 457.9$ ; df = 4; P < 0.001; C = 0.22 |                                    |                                           |
| 15-34                            | 2,815 | 32.8 | <b>54.8 (9.3)</b>                                | <b>6.7 (9.4)</b>                                 | 32.7 (-8)                                       | <b>5.7 (-8.6)</b>                                | <b>8.5 (-14)</b>                               | <b>36.8 (-2.4)</b>                 | <b>54.7 (12.8)</b>                        |
| 35-54                            | 3,063 | 35.6 | <b>44.9 (-3.9)</b>                               | <b>2.9 (-3.7)</b>                                | <b>42.2 (4.9)</b>                               | 10.1 (0.9)                                       | <b>13.9 (-4.8)</b>                             | <b>41.4 (4.1)</b>                  | 44.6 (-0.4)                               |
| ≥ 55                             | 2,716 | 31.6 | <b>43.4 (-5.4)</b>                               | <b>2.2 (-5.6)</b>                                | <b>41.1 (3.1)</b>                               | <b>13.3 (7.8)</b>                                | <b>27.7 (19)</b>                               | 37.2 (-1.8)                        | <b>35.1 (-12.5)</b>                       |
| Level of studies                 |       |      | $\chi^2 = 91.4$ ; df = 9; P < 0.001; C = 0.08    |                                                  |                                                 |                                                  | $\chi^2 = 339.6$ ; df = 6; P < 0.001; C = 0.19 |                                    |                                           |
| No studies                       | 576   | 6.7  | 44.6 (-1.5)                                      | 2.4 (1.9)                                        | 36.6 (-1.1)                                     | <b>16.3 (5.6)</b>                                | <b>41.1 (16.5)</b>                             | <b>32.1 (-3.3)</b>                 | <b>26.7 (-9.1)</b>                        |
| Primary                          | 4,127 | 48   | 47.7 (0.1)                                       | 4 (0.4)                                          | 38.2 (-1.0)                                     | 10 (1.1)                                         | <b>17.7 (2.8)</b>                              | <b>36.5 (-3.8)</b>                 | 45.9 (1.7)                                |
| Secondary or vocational training | 2,450 | 28.5 | <b>45.6 (-2.4)</b>                               | <b>4.7 (2.4)</b>                                 | <b>41 (2.7)</b>                                 | 8.7 (-1.9)                                       | <b>11.2 (-8.3)</b>                             | <b>42.5 (4.8)</b>                  | 46.2 (1.6)                                |
| University                       | 1,441 | 16.8 | <b>52.3 (3.8)</b>                                | <b>2.9 (-2.1)</b>                                | 37.3 (-1.3)                                     | <b>7.6 (-2.9)</b>                                | <b>12.4 (-4.7)</b>                             | 40.4 (1.6)                         | <b>47.3 (2)</b>                           |
| Socioeconomic status             |       |      | $\chi^2 = 48.1$ ; df = 12; P < 0.001; C = 0.07   |                                                  |                                                 |                                                  | $\chi^2 = 70.3$ ; df = 8; P < 0.001; C = 0.09  |                                    |                                           |
| Unskilled manual workers         | 1,171 | 13.6 | <b>42.6 (-3.7)</b>                               | 4.7 (1.5)                                        | 40.1 (1)                                        | <b>12.6 (3.6)</b>                                | 18.3 (1.7)                                     | 36.5 (-1.5)                        | 45.2 (0.2)                                |
| Skilled manual workers           | 2,803 | 32.6 | 47.8 (0.2)                                       | 3.6 (-0.9)                                       | 38.9 (0.1)                                      | 9.7 (0.1)                                        | 16.4 (-0.2)                                    | 38.3 (-0.3)                        | 45.3 (0.5)                                |
| Traditional middle classes       | 1,544 | 18   | 48.3 (0.5)                                       | <b>2.7 (-2.8)</b>                                | 38.6 (-0.1)                                     | 10.5 (1.2)                                       | <b>21.9 (6.3)</b>                              | <b>35.5 (-2.7)</b>                 | <b>42.6 (-2)</b>                          |
| New middle classes               | 1,706 | 19.9 | 47 (-0.7)                                        | <b>4.7 (2)</b>                                   | 39.3 (0.5)                                      | 9 (-1)                                           | <b>14.2 (-2.9)</b>                             | <b>42.6 (3.8)</b>                  | 43.3 (-1.5)                               |
| Upper or very upper class        | 1,370 | 15.9 | <b>52 (3.5)</b>                                  | 4.2 (0.5)                                        | 36.9 (-1.5)                                     | <b>6.9 (-3.7)</b>                                | <b>12.1 (-4.6)</b>                             | 39.3 (0.6)                         | <b>48.6 (3)</b>                           |

Abbreviations:  $\chi^2$  = chi-squared value; df = degrees of freedom; P = probability of statistical significance. C = contingency coefficient. In each cell for the different categories: percentage (followed by corrected typified remainders). In **bold**: statistically significant typified remainders.

## Discussion

One of the strengths of the study was the large sample size (more than eight thousand participants) and its high representative capacity for the population living in Spain (sampling error of barely 1%). Considering the sample as a whole, 47.7% reported having good body weight, 3.9% stated that they should gain a bit of weight, 38.8% said they should lose a bit of weight, and 9.7% reported that they should lose a lot of weight. At the same time, 16.5% feel that they are in a deficient or very bad state of physical fitness, 38.6% think that they have acceptable fitness, and 44.9% reported having good or excellent fitness. However, these percentages are not independent from the socioeconomic characteristics of the people surveyed, and vary depending on the variables of gender, age, level of studies and socioeconomic status.

With regard to the variable of gender, studies exist that conclude that women perceive more obesity than

men do.<sup>6,11,12</sup> The data provided by this study indicates similar findings, such as that 53.8% of the females surveyed feel that they should lose a bit or a lot of weight, whereas the same applies for 43.3% of the males, a figure that is backed up by the perception of physical fitness, where 50.7% of the males feel that they are in a good or excellent state of fitness, whereas the same only applies to 39.3% of the females. Age shows a higher intensity of association than the other sociodemographic variables analysed in this study, with increased age, the percentages of people who feel they have a well-balanced body weight falls, and the perception of a deficient or very bad state of physical fitness rises. In this regard, other authors have affirmed prior to this analysis that the prevalence of weight and obesity increases with age.<sup>13</sup> An association was also observed between level of studies and perceived body weight and physical fitness. For example, in the cohort of people with no studies, 16.3% think that they should lose a lot of weight, and 41.1% feel that their physical fitness is deficient or

**Table II**  
Simple binomial logistic regression model. Possibility of perceiving a deficient or very bad state of fitness depending on body weight

|                             | Perception of deficient or very bad physical fitness |            |         |             |            |         |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|------------|---------|-------------|------------|---------|
|                             | Model 1                                              |            |         | Model 2     |            |         |
|                             | OR                                                   | CI (95%)   | P       | OR          | CI (95%)   | P       |
| Fine with current weight    | 1                                                    | reference  | —       | 1           | reference  | —       |
| Should gain a bit of weight | <b>2.12</b>                                          | 8.08-11.46 | < 0.001 | <b>2.87</b> | 2.08-3.97  | < 0.001 |
| Should lose some weight     | <b>2.40</b>                                          | 2.08-2.76  | < 0.001 | <b>2.31</b> | 2.00-2.67  | < 0.001 |
| Should lose a lot of weight | <b>9.63</b>                                          | 1.56-2.88  | < 0.001 | <b>8.78</b> | 7.31-10.54 | < 0.001 |

Abbreviations: OR = odds ratio. CI (95%) = confidence interval of 95%. P = probability of statistical significance. Model 1: Logistic regressions without adjusting any confounding variables. Model 2: Logistic regressions adjusted for the co-variables of gender, age, level of education and socioeconomic status. In **bold**: statistically significant odds ratio.

very bad; however, in the cohort of people with university studies, these percentages drop to 7.6% and 12.4%, respectively. And similarly, with regard to socioeconomic status, the upper or very upper class cohort has proportionally more people who consider themselves to have a good weight and/or good or excellent physical fitness. Thus, a joint analysis of the variables of academic level and socioeconomic status makes it possible to state that the cultural and social capital of people living in Spain is related to body weight and physical fitness perception.

Finally, the main conclusion of this study is that, regardless of age, gender, level of studies and socioeconomic status, people who feel that they should gain or lose weight are more likely to perceive a deficient or very bad state of physical fitness, an aspect that is particularly relevant among the cohort of people who think that they should lose a lot of weight, with an odds ratio of more than 8, taking people who report having good body weight as the point of reference. Consequently, in light of the above, the hypothesis of the study is confirmed: people who feel that they have an imbalanced body weight also perceive that they are less physically fit, regardless of their sociodemographic profile.

## Acknowledgements

The Consejo Superior de Deportes (National Sports Council) of Spain and the Centro de Investigaciones Sociológicas (Sociological Research Centre), for sponsoring and performing surveys on sports habits in Spain since 1980, every five years without fail. The sociologist Manuel García-Ferrando, who designed these surveys, for his contribution to sports sociology over more than 30 years. The sociologist Ramón Llopis-Goig, for his collaboration in designing the 2010 survey.

## References

- García-Ferrando M. Veinticinco años de análisis del comportamiento deportivo de la población española (1980-2005). *Rev Int Sociol* 2006; 64 (44): 15-38.
- García-Ferrando M, Llopis-Goig R. Ideal democrático y bienestar personal. Encuesta sobre los hábitos deportivos en España 2010. Madrid: Consejo Superior de Deporte y Centro de Investigaciones Sociológicas; 2011.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000.
- Musaiger AO, Bin Zaal AA, D'Souza R. Body weight perception among adolescents in Dubai, United Arab Emirates. *Nutr Hosp* 2012; 27 (6):1966-72.
- Latner JD, Stunkard AJ. Getting worse: the stigmatization of obese children. *Obes Res* 2003; 11: 452-6.
- Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Percepción del peso corporal y medidas adoptadas para su control en población española. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5):580-7.
- Jáuregui-Lobera I, Bolaños-Ríos P, Santiago-Fernández MJ, Garrido-Casals O, Sánchez E. Perception of weight and psychological variables in a sample of Spanish adolescents. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 245-51.
- Guerra S, Teixeira-Pinto A, Ribeiro JC, Ascensão A, Magalhães J, Andersen LB, Duarte JA, Mota J. Relationship between physical activity and obesity in children and adolescents. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46 (1): 79-83.
- Riebe D, Blissmer BJ, Greaney ML, Garber CE, Lees FD, Clark PG. The relationship between obesity, physical activity, and physical function in older adults. *J Aging Health* 2009; 21 (8): 1159-78.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes* 2008; 32: 1-11.
- Ter Bogt TF, van Dorsselaer SA, Monshouwer K, Verdurmen JE, Engels RC, Vollebbergh WA. Body mass index and body weight perception as risk factors for internalizing and externalizing problem behavior among adolescents. *J Adolesc Health* 2006; 39: 27-34.
- Thianthai C. Do male and female adolescents view their dissatisfaction with body parts in the same way? *Int J Adolesc Med Health* 2008; 20 (1): 33-9.
- Madrigal-Fritsch H, Irala-Estévez J, Martínez-González MA, Kearney J, Gibney M, Martínez-Hernández JA. Percepción de la imagen corporal como aproximación cualitativa al estado de nutrición. *Salud Publica Mex* 1999; 41 (6): 479-86.



Original / *Diabetes*

# Efecto de la diabetes gestacional sobre los indicadores de adiposidad en los primeros 18 años; revisión sistemática

Arturo Jiménez Cruz<sup>1</sup>, Armando Ortega Cisneros<sup>2</sup> y Montserrat Bacardí Gascón<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Líder del Cuerpo Académico de Nutrición. Universidad Autónoma de Baja California (UABC). Facultad de Medicina y Psicología. <sup>2</sup>Estudiante de medicina en investigación en Servicio Social. UABC. Facultad de Medicina y Psicología. <sup>3</sup>Profesor Investigador de la Facultad de Medicina y Psicología de la UABC. México.

## Resumen

**Introducción:** La diabetes gestacional ha sido asociada con la obesidad en períodos posteriores de la vida. Sin embargo, los resultados no han sido consistentes y algunos estudios contenían debilidades metodológicas.

**Objetivo:** Analizar los resultados de estudios prospectivos y retrospectivos de cohorte que evalúen el efecto de la diabetes gestacional sobre indicadores de adiposidad en los hijos hasta los 18 años de edad.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda de estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte registrados en la base de datos de Medline/Pubmed, de enero de 2011 a septiembre de 2013, que valoraran el efecto de la Diabetes Gestacional sobre los indicadores de adiposidad al nacimiento o después del nacimiento.

**Resultados:** Once estudios cumplían con los criterios de inclusión. En total se estudiaron a 472.959 pares de madre e hijo. La edad del niño en el momento de la evaluación fue a partir del nacimiento hasta los 18 años. En nueve de once artículos se observó una asociación entre la diabetes gestacional e indicadores de obesidad. En siete de trabajos se realizaron ajustes para más de dos variables de confusión (IMC pre gestacional, edad de la madre), y en cinco de ellos se observó una asociación entre la diabetes gestacional con adiposidad.

**Conclusión:** Los resultados de la revisión indican que la evidencia que demuestra que la diabetes gestacional aumenta el peso de los productos en períodos posteriores de la vida, es moderada.

(Nutr Hosp. 2014;29:397-401)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7042

Palabras clave: *Diabetes gestacional. Obesidad infantil. Estudios prospectivos. Estudios retrospectivos de cohorte.*

## EFFECT OF GESTATIONAL DIABETES ON ADIPOSITY INDICATORS DURING THE FIRST 18 YEARS. SYSTEMATIC REVIEW

### Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes has been associated with obesity later in life. However, reported results have not been consistent and the methods used have shown weakness.

**Objective:** To analyze prospective and retrospective cohort studies that assess the gestational diabetes effects on adiposity indicators in the offspring during their first 18 years.

**Methodology:** A search was made for prospective or retrospective cohort studies registered in Medline/Pubmed database, from January 2011 to September 2013 that evaluated the gestational diabetes effects on adiposity indicators at birth or after birth.

**Results:** Eleven studies met the inclusion criteria. A total of 472,959 pairs of mother and child were studied. Children age at the moment of evaluation ranged from birth to 18 years. In nine out of eleven articles an association between gestational diabetes and adiposity indicators was observed. In seven studies adjustments for potential confounders (pre gestational BMI, maternal age) were made. In five of those an association between gestational diabetes and adiposity was found.

**Conclusion:** The results of this review indicate that the evidence showing that gestational diabetes increase adiposity indicators later in life is moderate.

(Nutr Hosp. 2014;29:397-401)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7042

Key words: *Gestational diabetes. Childhood obesity. Prospective studies. Retrospective cohort studies.*

**Correspondencia:** Arturo Jiménez-Cruz.  
Universidad Autónoma de Baja California.  
Av. Tecnológico 14418.  
Tijuana. Baja California.  
E-mail: ajimenez@uabc.edu.mx

Recibido: 16-X-2013.  
Aceptado: 22-X-2013.



## Introducción

La obesidad infantil ha alcanzado dimensiones epidémicas. La OMS, considera que en la actualidad 170 millones de menores de 18 años tienen sobrepeso<sup>1</sup>. La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales<sup>2</sup>. Entre los factores prenatales la Diabetes Gestacional (DG) ha sido señalada por su asociación con la obesidad en períodos posteriores de la vida<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, las evidencias no han sido completamente consistentes<sup>5</sup>. En la revisión sistemática por Shin y cols, evaluaron el efecto entre la DG con la obesidad infantil. De 12 artículos publicados entre 1998 y 2010 observaron una razón de oposiciones (OR por sus siglas en inglés), que oscilaba de 0,7 a 6,3. Los autores señalaron que entre las debilidades encontradas para el análisis de los resultados, se observaron discrepancias en la metodología y el hecho de que en tres estudios se ajustaron los resultados a variables de confusión relevantes. En lo últimos tres años se han publicado un número considerable de estudios prospectivos y retrospectivos de cohorte, que analizan la DG sobre el peso del recién nacido o de niños hasta 18 años.

El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar los estudios prospectivos y retrospectivos de cohorte que analicen la relación entre DG y la obesidad en la infancia y adolescencia.

## Metodología

### *Búsqueda de la literatura*

Se revisaron todos los estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte encontrados en inglés y en español registrados en la base de datos de Medline/Pubmed, de enero de 2011 a septiembre de 2013, que valoraran el efecto de la Diabetes Gestacional sobre indicadores de adiposidad al nacimiento o después del nacimiento. Se utilizaron como términos de búsqueda "Gestational Diabetes and Childhood Obesity" and "Prospective Studies". En la búsqueda se encontraron 98 estudios, se revisaron los resúmenes y se excluyeron 85 porque incluían estudios de otros diseños de investigación, o porque no incluían indicadores de adiposidad. Se encontraron 11 artículos, de los cuales ninguno había sido incluido en revisiones previas registradas en Medline. Cada estudio fue analizado de manera independiente por dos autores. Cuando no existía consistencia en los resultados, se alcanzó consenso entre los tres autores.

## Resultados

Once artículos cumplieron los criterios de inclusión; seis de 2011, uno de 2012 y cuatro de 2013. Seis fueron realizados en los Estados Unidos, uno en Alemania, uno en Israel, uno en Escandinavia y uno en Australia.

El número de participantes oscilaba de 27 a 280 866; la edad del niño a la evaluación fue desde el nacimiento hasta los 18 años; tres estudios evaluaron a niños de 14 años o más. Tres estudios fueron prospectivos y 8 retrospectivos de cohorte. En total se estudiaron a 472 959 pares de madre e hijo.

Nehring<sup>6</sup> y cols. (2013), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 7.355 pares de madre e hijo, que se evaluaron a los 5,8 años de edad. Los hijos de madre con DG fueron categorizados en obesidad y sobrepeso. Al final del estudio se evaluaron al 48% de los niños. Los resultados se ajustaron de acuerdo al IMC pre gestacional, peso para edad gestacional, edad materna, ganancia de peso gestacional, lactancia, estado socioeconómico, score de actividad física del niño y tiempo que el niño pasa viendo televisión. Se observó un OR de 1,81 (CI 95%, 1,23-2,65) para sobrepeso y 2,8 (CI 95% 1,58-4,99) para obesidad (tabla I).

Pham<sup>7</sup> y cols. (2013), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 2,093 pares de madre e hijo, que se evaluaron a los 2-4 años de edad. Los resultados se ajustaron para la edad materna, la raza, la altura y la edad del niño.

En hijos de madres con DG se observó un OR  $\geq$  2,56 (CI 95%, 1,92-3,42). También se observó que el alto IMC pre-gestacional, se asoció con obesidad del niño entre 2 y 4 años (tabla I).

Flores<sup>8</sup> y cols. (2013), realizaron un estudio prospectivo en una muestra de 6,800 pares de madre e hijo, que se les dio seguimiento hasta los 3-4 años de edad. Este estudio tuvo una retención del 48,5%. Se observó que el 100% de los hijos de madres con sobrepeso y diagnóstico de DG desarrollaron sobrepeso a comparación del 34% observado en hijos de madres con sobrepeso sin diagnóstico de DG (tabla I).

Bowers<sup>9</sup> y cols. (2013), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 105.985 pares de madre e hijo. Se observó que en niños de madres con DG, y que al nacer eran grandes para la edad gestacional, un OR de 2,02 (CI 95%, 1,86 a 2,19). Al analizarse por raza, se observó un OR de 1,23 (CI 95%, 0,90 a 1,66) en los hijos de las mujeres blancas no Hispánas, 2,32 (CI 95%, 1,34 a 4,00) en los de negras no Hispánas, 1,83 (CI 95%, 1,37 a 2,45) en los hijos de mujeres Hispánas y 2,62 (CI 95%, 1,51 a 4,53) en los hijos de mujeres Asiáticas/Isleñas del Pacífico (tabla I).

Ehrenthal<sup>10</sup> y cols. (2013) realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 3,302 pares de madre e hijo, que se evaluaron a los 4 años de edad. Los resultados se ajustaron para edad en meses y altura materna, sexo del niño y edad materna. No se observó una relación entre diabetes mellitus preexistentes y sobrepeso infantil significativa 0,0647 (CI 95%, -0,270 a 0,400). Se observó un OR de -0,0327 (CI 95%, -0,204 a 0,138) para hijos de madre con DG.

Patel<sup>11</sup> y cols. (2012), realizaron un estudio prospectivo de cohorte en una muestra de 5,038 pares de madre e hijo, que se le dio seguimiento hasta los 15,5 años de edad con una retención del 54,5%. Los resultados se



**Tabla I**  
*Estudios prospectivos de diabetes gestacional y obesidad infantil y de la adolescencia*

| <i>Autor</i>               | <i>Número de pares madre/hijo</i> | <i>Edad del niño en la evaluación (años)</i> | <i>Tipo de estudio y retención (%)</i> | <i>Grupo de referencia y resultados</i>                                                                                                                                 | <i>OR (IC 95%) del IMC, IMC o velocidad de crecimiento de los niños</i>                           | <i>Comentario</i>                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nehring, Alemania (2013)   | 7,355                             | 5-8                                          | Retrospectivo de cohorte               | DG<br>Referencia: Grupo Sano                                                                                                                                            | SP: 1.81 (1.23-2.65)<br>OB: 2.8 (1.58-4.99)                                                       | Mediciones antropométricas al 48% de niños                                                                                            |
| Pham, EEUU (2013)          | 2093                              | 2-4                                          | Retrospectivo de cohorte               | DG<br>Referencia: Grupo Sano                                                                                                                                            | ≥ 2.56 (1.92-3.42)                                                                                | Alto IMC antes del embarazo se asoció con obesidad infantil                                                                           |
| Flores G, EEUU (2013)      | 6,800                             | 3-4                                          | 48.5                                   | Madres con sobrepeso + DG: 100% de hijos de sobrepeso. Madres con sobrepeso sin DG: 34% de hijos con sobrepeso                                                          |                                                                                                   |                                                                                                                                       |
| Bowers, EEUU (2013)        | 105,985                           | Al nacer                                     | Estudio retrospectivo de cohorte       | DG: riesgo de bebé ≥ para edad gestacional<br>Blancas no Hispánicas<br>Negras no Hispánicas<br>Hispanas Asiáticas/Isleños del Pacífico<br>Referencia: no diabetes ni DG | 2.02 (1.86-2.19)<br>1.23 (0.90-1.66)<br>2.32 (1.34, 4.00)<br>1.83 (1.37-2.45)<br>2.62 (1.51-4.53) |                                                                                                                                       |
| Ehrenthal, EEUU (2013)     | 3302                              | 4                                            | Estudio de cohorte retrospectivo.      | Diabetes preexistente<br>DG usando el modelo ajustado.<br>Saludables                                                                                                    |                                                                                                   | 0.0647 (-0.270 a 0.400)<br>-0.0327 (-0.204 a 0.138)<br>0                                                                              |
| Patel, EEUU (2012)         | 5,038                             | 15.5                                         | 54.5                                   | Diabetes previa.<br>DG<br>Referencia: Grupo Sano                                                                                                                        | 0.39 (-0.01-0.80)<br>0.30 (-0.10-0.69)<br>0                                                       |                                                                                                                                       |
| Huang, Australia (2011)    | 1,197                             | 14                                           | 64                                     | Con trayectoria de alta adiposidad<br>Con trayectoria de adiposidad promedio:                                                                                           | ≥ 3.5                                                                                             | 6.5% DG<br>1.7% DG                                                                                                                    |
| Crume, EEUU (2011)         | 504                               | 10-13                                        | Estudio de cohorte retrospectivo       | DG<br>No DG                                                                                                                                                             | Velocidad de crecimiento de 10 a 14a<br>4.56 kg/m <sup>2</sup><br>3.51 kg/m <sup>2</sup>          | No diferencias de adiposidad al nacimiento, ni a los 26 meses de edad                                                                 |
| Lawlor, Scandinavia (2011) | 280,866 (varones)                 | 18                                           | Estudio retrospectivo de cohorte       | DG<br>No DG                                                                                                                                                             | ≥ 0.88 (0.69 a 1.07)<br>kg/m <sup>2</sup>                                                         |                                                                                                                                       |
| Chandler-Lancy, EEUU, 2011 | 27                                | 5-10                                         | Estudio retrospectivo de cohorte       | La glicemia de la madre a la semana 24-28 de embarazo se asoció con la masa magra y la grasa de los hijos a los 5 a 10 años (p < 0.05)                                  | No disponible                                                                                     | Asociación significativa entre la glicemia durante el embarazo y la masa grasa de los hijos                                           |
| Tsadok, Israel (2011)      | 59,792 (293 con DG)               | 17                                           | Estudio retrospectivo de cohorte       | Peso al nacer mayor en hijos de DG (P < 0.01-0.013)<br>Peso a los 17 a mayor en hijos de DG (P < 0.05)                                                                  | No disponible                                                                                     | Peso mayor en hijos de madres con DG al momento del nacimiento (P < 0.01). Diferencia que se mantuvo a los 17 años de edad (P < 0.05) |

ajustaron al sexo, edad, edad materna, clase social, tabaquismo durante la gestación, paridad, IMC pre gestacional, edad gestacional, peso al nacimiento y parto o cesárea.

En hijos de madre con diabetes preexistente se observó un OR 0,39 (CI 95%, -0,01 a 0,80), mientras que en hijos de madre con diagnóstico de DG fue de 0,30 (CI 95%, 0,10 a 0,69).

Huan<sup>12</sup> y cols. (2012), realizaron un estudio prospectivo de cohorte en una muestra de 1.197 pares de madre e hijo, que se le dio un seguimiento hasta los 14 años de edad, con una retención de 64%. El estudio describió siete trayectorias de adiposidad en los niños analizados, se observó que los niños de madre con DG tenían 3,5 veces más de riesgo de ser categorizados en la trayectoria de alta adiposidad con respecto a los de trayectoria promedio.

Crume<sup>13</sup> y cols. (2011), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 504 pares de madre e hijo, en el que se analizó a niños de 10-13 años de edad. Los resultados se ajustaron a la edad gestacional, la edad materna, el IMC materno pre gestacional, la educación materna y los ingresos en el hogar. Se observó que al nacimiento no había diferencias en adiposidad, la cual se mantuvo estable hasta los 26 meses de edad. Sin embargo, entre 10 a 14 años de edad los hijos de madre con DG alcanzaron un aumento de adiposidad de 4,56 Kg/m<sup>2</sup> con respecto a los que tenían una madre sin DG (3,51 Kg/m<sup>2</sup>).

Lawlor<sup>14</sup> y cols. (2011), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 280.866 varones. Se analizó el IMC a los 18 años de edad y los resultados se ajustaron al año de nacimiento, la edad de la madre al nacimiento, edad gestacional, paridad, educación, peso al nacer y edad. Se observó en hijos de madre con DG, un aumento del IMC de 0,88 (0,69 a 1,07) kg/m<sup>2</sup> con respecto al grupo sano.

Chandler-Laney<sup>15</sup> y cols. (2011), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 27 pares de madre e hijo, que se analizaron a los 5 a 10 años de edad. Los resultados se ajustaron a la edad gestacional. Se observó que la glicemia de la madre a la semana 24-28 de embarazo se asoció significativamente con la masa magra y grasa de los hijos a los 5 a 10 años ( $p < 0,05$ ).

Tsadok<sup>16</sup> y cols. (2011), realizaron un estudio retrospectivo de cohorte en una muestra de 59.792 pares de madre e hijo, que se analizaron a los 17 años de edad. Los resultados se ajustaron a la edad materna al nacimiento, orden de nacimiento, origen étnico de la madre, educación, estado socioeconómico, pre eclampsia maternal y sexo del niño. Se observó un peso mayor en hijos de madres con DG al momento del nacimiento ( $P < 0,01$ ). Diferencia que se mantuvo a los 17 años de edad ( $P < 0,05$ ).

## Discusión

En esta revisión se observó en nueve de once artículos una asociación entre DG e indicadores de adiposi-

dad. En siete de trabajos se realizaron ajustes para más de dos variables de confusión, y en cinco de ellos se observó una asociación de DG con adiposidad. En seis de siete estudios con observación de la adiposidad de 5 a 18 años de edad se confirmó la relación. Es decir, en la medida en que la observación es en mayores de 10 años, la consistencia de la asociación es mayor.

Estos resultados, confirman con estudios de mayor calidad y mediante ajuste de varias variables de confusión, el efecto de la diabetes gestacional sobre la obesidad. Los resultados de la revisión indican que la fuerza de la evidencia que demuestra que la diabetes gestacional aumenta el peso de los productos en períodos posteriores de la vida, es moderada.

Lo que implica la necesidad de realizar los protocolos de diagnóstico temprano de DG y el control riguroso de la glicemia durante el embarazo, como medida para prevenir uno de los factores ambientales de la obesidad.

En un estudio realizado en California se observó que la prevalencia de DG entre mujeres de origen asiático fue de 10%, en mujeres blancas de 4,6%, en Afroamericanas de 4,5% y en Hispanas de 6,9%<sup>17</sup>. Otro estudio realizado en Oregón reportó una prevalencia en mujeres asiáticas de 14,8%, en hispanas de 11,1% y en blancas no hispanas de 6,0%<sup>18</sup>.

Las implicaciones de la DG incluyen macrosomía, trauma al nacimiento, distocia de hombro, realización de cesárea, pre eclampsia, nacimiento pre término, hipoglucemia neonatal así como hiperbilirrubinemia neonatal<sup>19</sup>. Además algunos estudios han relacionado la DG con los componentes del síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida del producto<sup>2, 5, 6, 20, 21</sup>.

Entre las limitantes en esta revisión son el hecho de que ocho estudios fueron retrospectivos de cohorte, la heterogeneidad de la edad en la que se valoran los indicadores de adiposidad, las variables de confusión con las que se ajustaron los resultados, y la fuente de datos que se utilizó para la búsqueda y el período de búsqueda. La fortaleza del estudio es que la mayoría de estudios realizaron ajustes a varias variables de confusión, y se incluyen el análisis de estudios que valoran la adiposidad a la edad de 10 o más años.

En conclusión, esta revisión confirma la asociación de la diabetes gestacional con indicadores de obesidad en mayores adolescentes de 10 a 18 años de edad.

Se recomienda medidas de diagnóstico precoz de la DG y medidas de control glucémico riguroso.

## Referencias

1. World Health Organization. Population-based approaches to Childhood obesity. 2012.
2. Jiménez-Cruz A. MD, PHD, Bacardí-Gascón, MD PH. The Fattening Burden of Type 2 Diabetes on Mexicans. Projections from early growth to adulthood. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1213-5.
3. Dietz WH: Periods of risk in childhood for the development of adult obesity: what do we need to learn? *J Nutr* 1997; 127: 1884S-1886S.
4. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP: Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermoge-

- nesis during catch-up fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl. 2): S46-S57.
5. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 541308.
  6. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med* 2013. doi: 10.1111/dme.12286.
  7. Pham MT, Brubaker K, Pruett K, Caughey AB. Risk of childhood obesity in the toddler offspring of mothers with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (5): 976-82.
  8. Flores G, Lin H. Factors predicting overweight in US kindergartners. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (6): 1178-87.
  9. Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia* 2013; 56 (6): 1263-71.
  10. Ehrenthal DB, Maiden K, Rao A, West DW, Gidding SS, Bartoshesky L, Carterette B, Ross J, Strobino D. Independent relation of maternal prenatal factors to early childhood obesity in the offspring. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (1): 115-21.
  11. Patel S, Fraser A, Davey Smith G, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM, Lawlor DA. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35 (1): 63-71.
  12. Huang RC, de Klerk NH, Smith A, Kendall GE, Landau LI, Mori TA, Newnham JP, Stanley FJ, Oddy WH, Hands B, Beilin LJ. Lifecourse childhood adiposity trajectories associated with adolescent insulin resistance. *Diabetes Care* 2011; 34 (4): 1019-25.
  13. Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J Pediatr*. 2011; 158 (6): 941-6.
  14. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011; 123 (3): 258-65.
  15. Chandler-Laney PC, Bush NC, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring. *Diabetes Care* 2011; 34 (3): 741-5.
  16. Tsadok MA, Friedlander Y, Paltiel O, Manor O, Meiner V, Hochner H, Sagy Y, Sharon N, Yazdgerdi S, Siscovick D, Elchalal U. Obesity and blood pressure in 17-year-old offspring of mothers with gestational diabetes: insights from the Jerusalem Perinatal Study. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 906154. doi: 10.1155/2011/906154.
  17. Nguyen BT, Cheng YW, Snowden JM, Esakoff TF, Frias AE, Caughey AB. The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (4): 322e1-322e6.
  18. Hunsberger M, Rosenberg KD, Donatelle RJ. Racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: findings from a population-based survey. *Womens Health Issues* 2010; 20 (5): 323-8.
  19. Pai-Jong Stacy Tsai, Roberson E and Dye T. Gestational diabetes and macrosomia by race/ethnicity in Hawaii. *BMC Research Notes* 2013; 6: 395.
  20. Bacardi Gascon M, Jiménez Moran E, Santillana Marin E, Jiménez Cruz A. High increments of overweight along with low length-for-age growth during the first 24 months of life. *Nutr Hosp* 2012; 27 (6): 1824-9.
  21. Sánchez-Muñoz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Verbal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2013; 28 (2): 250-74.



Original / *Intensivos*

## Análisis de los parámetros nutricionales y ajuste de requerimientos de la nutrición parenteral de inicio en el paciente crítico postquirúrgico

M<sup>a</sup> Carmen Herrero Domínguez-Berrueta, Ana María Martín de Rosales Cabrera y Montserrat Pérez Encinas

*Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. España.*

### Resumen

**Objetivos:** Analizar los parámetros nutricionales en pacientes críticos postquirúrgicos en situación de estrés, su evolución y evaluar el grado de ajuste de la Nutrición Parenteral (NP) de inicio a los requerimientos de las recomendaciones recientemente publicadas.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo incluyendo pacientes críticos postquirúrgicos ingresados en una unidad de reanimación postquirúrgica en 2011 con prescripción de NP. Se recogieron datos demográficos, antropométricos, diagnóstico, parámetros nutricionales, mortalidad, estancia total y en Reanimación (REA), y complicaciones. Se comparó el tipo de NP prescrita, con la individualización de los requerimientos por kg según las últimas recomendaciones publicadas de nutrición en el paciente crítico (ASPEN, ESPEN, SENPE): 18-30 kcal/kg, 0,8-1,5 g/kg/proteínas, 4 mg/kg/min/glucosa y 2-3 mg/kg/min/glucosa en pacientes con hiperglucemia de estrés, y 0,5-1 g/kg/día lípidos. Las variables analizadas fueron ajuste calórico, proteico y de glucosa en la NP de inicio, recuperación de la albúmina > 3 g/dl a día 10<sup>o</sup> y la posible asociación clínica con el número de complicaciones, mortalidad y estancia.

**Resultados:** Se analizaron 60 pacientes. El 23,3% (14/60) presentaban al ingreso desnutrición con una pérdida significativa de peso previa a la intervención. La albúmina, reactante de fase aguda negativo, fue significativamente baja al inicio, media 1,9 g/dl (IC95% 1,83-2,12) indicando un alto grado de estrés metabólico de los pacientes postquirúrgicos. Las NP prescritas se ajustaron a las recomendaciones en kcal, proteínas y lípidos en un 68,3%, 71,7%, 80,4% respectivamente. El 57,1% estaban ajustados en glucosa aunque no se tuvo en cuenta el posible aporte en sueroterapia. En pacientes con IMC < 22 kg/m<sup>2</sup> (16/60) se observó que el 81,8% de las NP prescritas presentaban exceso calórico, 60% exceso proteico y 43,8% exceso de lípidos (p < 0,05). Un 34 % de todos los pacientes recuperaron la albúmina por encima

### ANALYSIS OF THE NUTRITIONAL PARAMETERS AND ADJUSTMENT OF THE REQUIREMENTS OF THE INITIAL PARENTERAL NUTRITION IN POST SURGICAL CRITICALLY ILL PATIENTS

#### Abstract

**Objectives:** To analyze nutritional parameters in critical post-surgical patients under stressful conditions, their evolution, and to assess the degree of adjustment of initial parenteral nutrition (PN) to the requirements set for in the recently published recommendations.

**Material and methods:** Observational, retrospective study including post-surgical critically ill patients admitted to the post-surgical reanimation unit (RU) in whom PN was prescribed, in 2011. Demographical, anthropometric, diagnosis, nutritional parameters, mortality, total duration of hospitalization and duration of hospitalization at the RU, and complications were gathered. The type of PN prescribed was compared, with individualization of the requirements by Kg of body weight, according to the latest recommendations published on nutrition of critically ill patients (ASPEN, ESPEN, SENPE): 18-30 kcal/kg, 0.8-1.5 g/kg/proteins, 4 mg/kg/min/glucose and 2-3 mg/kg/min/glucose in patients with stress-related hyperglycemia, and 0.5-1 g/kg/day of lipids. The variables analyzed were caloric, protein, and glucose adjustments in the initial PN, recovering of albumin > 3 g/dL at day 10, and likely association with the number of complications, mortality and hospital stay.

**Results:** 60 patients were analyzed. 23.3% (14/60) presented hyponutrition at admission, with significant weight loss before the intervention. Albumin, a negative acute phase reactant, was significantly low at baseline, on average 1.9 g/dL (95% CI 1.83-2.12), which indicates a high level of metabolic stress in post-surgical patients. Prescribed PNs were adjusted to the recommendations for kcal, proteins and lipids in 68.3%, 71.7%, and 80.4%, respectively. 57.1% were adjusted for glucose, although the intake from fluid therapy was not taken into account. In patients with a BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> (16/60), it was observed that 81.8% of the prescribed PNs had an excess in calories, 60% in proteins, and 43.8% in lipids (p < 0.05). 34% of all patients recovered their albumin levels > 3 g/dL at day 10, and the mortality, the duration of hospitalization at the RU, and the number of complications were significantly lower in these patients than in those not recuperating their albumin levels (p < 0.05).

**Correspondencia:** M.<sup>a</sup> Carmen Herrero Domínguez-Berrueta.  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.  
Servicio de Farmacia.  
Budapest, 1.  
28922 Alcorcón. Madrid. España.  
E-mail: carmenhdb@hotmail.com

Recibido: 18-IX-2013.  
1.<sup>a</sup> Revisión: 13-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

de 3 g/dl en día 10<sup>o</sup>, la mortalidad, estancia en REA y n<sup>o</sup> complicaciones en estos pacientes fue significativamente menor que en los que no recuperaron albúmina ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El soporte nutricional es fundamental, especialmente en aquellos pacientes con un significativo grado de desnutrición previo a la intervención, pacientes de bajo peso o en aquellos que son sometidos a cirugía gastrointestinal. En nuestro estudio las NP de inicio pautadas se han ajustado en más de la mitad de los pacientes a las nuevas recomendaciones, sin embargo en aquellos pacientes con bajo peso e IMC observamos un mayor exceso calórico-proteico de la NP pautada dado que no se ha reducido el aporte individualizando por kg de peso. La estandarización de las preparaciones de NP es una herramienta de calidad y seguridad, pero en este tipo de pacientes debe estar acompañada de una valoración individualizada. Se necesitan más estudios para validar los beneficios clínicos del aporte nutricional individualizado en el paciente crítico postquirúrgico.

(Nutr Hosp. 2014;29:402-410)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7034

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Paciente crítico. Post-quirúrgico. Requerimientos nutricionales.*

## Abreviaturas

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral.

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo.

GI: Gastrointestinal.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

IMC: Índice de Masa Corporal.

NP: Nutrición Parenteral.

REA: Servicio de Reanimación.

SENPE: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

SEMYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

SNE: Soporte nutricional especializado.

SPSS: *Statistical Package for the Social Science*.

TG: Triglicéridos.

## Introducción

El objetivo principal del soporte nutricional especializado (SNE) es suministrar el sustrato necesario para satisfacer las necesidades metabólicas de aquellos pacientes en los que el alimento adecuado no puede ser proporcionado por vía oral<sup>1</sup>. El SNE en el paciente crítico postquirúrgico ha sido siempre una de las intervenciones terapéuticas más discutidas, en algunos casos se antepone otro tipo de tratamientos considerados más importantes para una mejor evolución clínica de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad existe suficiente evidencia de que la malnutrición es un factor de riesgo independiente de morbilidad, y que el adecuado SNE influye en la obtención de mejores resultados en la evolución del paciente crítico<sup>2</sup>.

**Conclusions:** Nutritional support is essential, particularly in those patients with a significant level of hyponutrition before surgical intervention, low weighed patients, or in those submitted to gastrointestinal surgery. In our study, baseline PN prescriptions were adjusted to recent recommendations in more than half of the patients; however, in patients with low weight or low BMI we observed higher caloric-protein excess in the prescribed PN since the intake has not been reduced by individualizing it to the body weight. Standardization of PN formulations is a tool of quality and safety, although in these patients it should be individually assessed. More studies are needed to validate the clinical benefits of individualized nutritional intake in post-surgical critically ill patients.

(Nutr Hosp. 2014;29:402-410)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7034

Key words: *Parenteral nutrition. Critically ill. Post surgical. Nutritional requirements.*

La mayoría de los pacientes postquirúrgicos en general evolucionan favorablemente en pocos días hacia tolerancia oral y no requieren una intervención nutricional. Sin embargo el inicio de una dieta oral puede retrasarse en el caso de cirugías mayores, cirugías gastrointestinales o pacientes con complicaciones ligadas a la propia cirugía o a patologías de base que evolucionan a un estado crítico. En estos pacientes en situación grave los requerimientos nutricionales además se ven aumentados por el estado hipermetabólico y para poder asegurar una adecuada cicatrización durante la recuperación postquirúrgica<sup>3,4</sup>. Los valores de prevalencia de desnutrición en paciente quirúrgico recogidos en la bibliografía son muy dispares, esto puede deberse, no sólo al tipo de paciente y de cirugía sino también a las técnicas de valoración nutricional empleadas. Estudios como los de Van Bokhorst y cols.<sup>5</sup> y Blackburn<sup>6</sup> concluyeron que pérdidas de peso superiores al 10% durante los 6 meses previos a la intervención quirúrgica o de un 5% en el mes previo incrementaban significativamente la mortalidad y el riesgo de presentar complicaciones postquirúrgicas.

En el caso del paciente en estado crítico se han utilizado otros marcadores de desnutrición, sin que se haya encontrado uno ideal<sup>7,8</sup>. Algo tan sencillo como el Índice de Masa Corporal (IMC) inferior al percentil 15 ha demostrado capacidad de predecir la mortalidad en pacientes críticos adultos de 5 hospitales terciarios<sup>9</sup>.

Dada la complejidad metabólica y los cambios producidos en los marcadores de los pacientes críticos postquirúrgicos, el abordaje y manejo nutricional es más complejo especialmente en las fases iniciales. La valoración de la historia nutricional previa a la situación crítica es una buena herramienta ya que la prevalencia de desnutrición en estos pacientes es elevada por causas diversas como la disminución en la ingesta an-



tes de la intervención, obstrucción, malabsorción, cambios metabólicos, errónea evaluación del estado de nutrición del paciente, o la no administración oportuna de nutrición artificial<sup>10</sup>.

Uno de los marcadores de desnutrición más utilizados es la albúmina, proteína de síntesis hepática cuya vida media es de unos 20 días. En pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal se ha demostrado que valores prequirúrgicos plasmáticos de albúmina inferiores a 3,5 g/dl no sólo predicen la incidencia de complicaciones en el periodo postoperatorio sino que determinan la capacidad de recuperación de la función intestinal<sup>11</sup>. Giner y cols. detectaron un porcentaje de desnutrición en pacientes críticos del 43% según los valores de albúmina plasmática previa a la intervención y la relación peso/altura. En ellos, tanto la estancia hospitalaria, como la incidencia de complicaciones fueron significativamente mayores que en aquellos pacientes críticos sin desnutrición<sup>12</sup>. La albúmina es una proteína de síntesis hepática que se comporta como reactante de fase aguda negativo en situación de estrés y estados de hipermetabolismo. Por su elevada vida media, los cambios en la concentración en suero reflejarían presencia de desnutrición de larga evolución, por lo que en la mayoría de los pacientes quirúrgicos tiene poca utilidad como marcador de desnutrición y para monitorizar cambios agudos del estado nutricional en el paciente crítico<sup>13</sup>. A pesar de estos factores que pueden complicar la interpretación inicial de los valores de albúmina en estado agudo, Gibbs y cols. demostraron que la evaluación de la albúmina preoperatoria y su evolución hasta 30 días post-intervención fue el mejor predictor de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca<sup>14</sup>.

Este estado crítico se caracteriza por una serie de cambios metabólicos que conducen al hipermetabolismo y rápidamente a una situación de desnutrición aguda. Las necesidades varían con la fase crítica de la enfermedad. Así, la fase crítica aguda se caracteriza por un destacado metabolismo catabólico que supera a la fase anabólica<sup>15,16</sup>. El SNE ha de proporcionar los nutrientes necesarios para satisfacer las demandas del estado catabólico. El objetivo es contrarrestar la degradación de las proteínas musculares y séricas en aminoácidos que servirían como sustrato para la gluconeogénesis, y estabilizar la fase aguda. En la fase de recuperación el anabolismo supera al catabolismo, fase en la que se corrige la hipoproteínemia recuperándose los niveles de albúmina, la pérdida de masa muscular, y se reponen las reservas nutricionales<sup>1</sup>.

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN), coinciden en la importancia de proporcionar un adecuado SNE en el paciente crítico postquirúrgico en especial en aquellos con situación de desnutrición previa a la intervención en los que se recomienda una intervención temprana. En los inicios de la terapéutica nutricional la sobrenutrición, el exceso calórico y proteico del SNE, se asoció negativamente con la recuperación de los pa-

cientes. Varias series de casos describen consecuencias fatales en pacientes que recibieron diariamente mediante Nutrición Parenteral (NP) hasta 75 kcal/kg/día y 3,5 g/kg/día de proteínas<sup>17</sup>. Para poder valorar el verdadero impacto positivo del SNE en el paciente crítico postquirúrgico parece importante tener en cuenta cuáles son los pacientes en mal estado nutricional que más se van a beneficiar y proveer una dieta que debe ajustarse a los requerimientos específicos dentro del tratamiento en este tipo de pacientes. En la tabla I se muestran resumidos los requerimientos nutricionales recomendados en pacientes críticos postquirúrgicos de acuerdo a las últimas publicaciones. Estas guías recomiendan la provisión de nutrientes por vía enteral como primera opción, pero es cierto que en pacientes críticos postquirúrgicos, especialmente los sometidos a cirugía gastrointestinal (GI), la vía enteral está en muchos casos contraindicada inicialmente por lo que el SNE de inicio recomendado es la NP.

Debido a las peculiaridades metabólicas del paciente crítico postquirúrgico, que se manifiestan en unas necesidades nutricionales que deben ser especialmente ajustadas e individualizadas, el objetivo del presente estudio es analizar los parámetros nutricionales en pacientes críticos postquirúrgicos en situación de estrés candidatos a SNE y evaluar el grado de ajuste de las NP de inicio protocolizadas a los requerimientos individualizados consensuados en las recomendaciones recientemente publicadas.

## Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes críticos postquirúrgicos ingresados en la Unidad de Reanimación posquirúrgica (REA) de un hospital general universitario en el año 2011 con prescripción de NP. La relación de pacientes a estudio se obtuvo a través del programa de formulación de NP disponible en el hospital, Multicomp®, tras filtrar los datos por fecha y Unidad prescriptora, en este caso REA.

Los datos demográficos (sexo, edad), antropométricos (peso, IMC) y de diagnóstico se adquirieron a través del programa informático de monitorización e información de pacientes críticos ICIP® (*Intellivue Clinical Information Portfolio*-Philips®). La estancia total y en REA, mortalidad, número y tipo de complicaciones postquirúrgicas y pérdida de peso previa mayor del 10% en 6 meses fueron obtenidos tras la revisión de la Historia Clínica Electrónica incluida en el programa informático de gestión de pacientes, Selene®. El dato analítico albúmina (en el día 1º y 10º desde el inicio de la prescripción de NP), fue recogido utilizando la aplicación del laboratorio de análisis clínicos disponible en el hospital, GPC® (Gestor de Peticiones Clínicas desarrollada por iSOFT).

Para evaluar la adecuación de macronutrientes de la NP, se comparó el tipo de NP de inicio protocolizada en nuestro centro pautada en el paciente, con la NP “te-

**Tabla I**  
**Requerimientos nutricionales en pacientes críticos postquirúrgicos**

| Requerimientos                | Recomendaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>De calorías</i>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Para el ajuste de los requerimientos calóricos se debe tener en cuenta la situación de estrés del paciente.<sup>16</sup> Normalmente el paciente crítico quirúrgico se encuentra en una situación de estrés grado 2-3, por lo que el aporte calórico recomendado deberá ser de 25-30 kcal/kg/día.</li> <li>En situación de hiperglucemia y en la fase catabólica se requerirán 20-25 kcal/kg/día. Posteriormente se incrementará el aporte a 25-30 kcal/kg/día en la fase anabólica.<sup>2,18</sup></li> <li>Hay ciertos autores que defienden el SNE hipocalórico (9 a 18 kcal/kg/día)<sup>19,20</sup> y los partidarios de administrar las necesidades calóricas estimadas totales. Esta controversia se ha extendido a guías de práctica clínica.<sup>21</sup></li> <li>Se debe ser cuidadoso al reintroducir SNE en pacientes severamente desnutridos o privados de alimento durante periodos prolongados, para evitar el síndrome de realimentación<sup>22</sup>, por lo que ciertos autores recomiendan iniciar la repleción nutricional con precaución (25% de las necesidades calculadas en el primer día) e incrementar gradualmente el aporte hasta alcanzar el objetivo en 3-5 días<sup>23</sup>, o empezar con 20 kcal/kg/día, o una media de 1.000 kcal/día, y aumentar el aporte de forma lenta durante la primera semana hasta que el paciente esté metabólicamente estable<sup>24</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>De hidratos de carbono</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>El enfermo crítico experimenta «hiperglucemia de estrés» de origen multifactorial<sup>25</sup>. Así, las potentes rutas metabólicas (glucoconeogénesis y glucógenolisis) mediadas por hormonas contrarreguladoras que se activan en situación de estrés y que permiten la síntesis de novo y la interconversión de los hidratos de carbono vía endógena, van a dificultar el cálculo de requerimientos de hidratos de carbono exógenos.</li> <li>Hay varios estudios que avalan la instauración de dietas bajas en hidratos de carbono sin aparentes efectos secundarios<sup>26</sup>, sin embargo la ESPEN estima que los requerimientos basales de glucosa son aproximadamente de 2 g/kg/día en el paciente adulto<sup>16</sup>.</li> <li>Según la SEMYUC-SENPE, el aporte de glucosa como sustrato energético se ajustará para mantener los valores de glucemia por debajo de 150 mg/dl, con aporte exógeno de insulina necesario. Valores superiores a 180 mg/dl estarían relacionados con peores resultados clínicos<sup>2</sup>.</li> <li>En el paciente en situación de estrés la velocidad máxima de oxidación de glucosa es de 4-7 mg/kg/min. Por lo tanto, con el fin de prevenir el riesgo de alteraciones metabólicas, se recomienda no exceder velocidades de perfusión de glucosa de 5 mg/kg/min<sup>27</sup>.</li> <li>En pacientes diabéticos o aquellos con pauta de insulina, la perfusión de glucosa no deberá comenzar a más de 2 mg/kg/min y se irá incrementando lentamente hasta alcanzar el objetivo energético total, manteniendo el control glucémico con insulino terapia<sup>28</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>De lípidos</i>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>La SEMYUC-SENPE recomienda una cantidad mínima de lípidos de 1 g/kg/día, y el aporte total supondrá el 30% del aporte calórico aunque, según la situación del paciente, puede llegar a ser del 40% en algunos casos<sup>2</sup>.</li> <li>Las recomendaciones de la ASPEN aseguran que dosis de lípidos correspondientes a 0,5-1 g/kg/día son suficientes para prevenir deficiencias de ácidos grasos esenciales, sin superar la velocidad de perfusión de 0,12 g/kg/hora para evitar incrementos en los niveles de TG<sup>18</sup>. Se recomienda reducir el aporte en pacientes con niveles de TG en sangre &gt;250 mg/dl y restringir-suspender en pacientes con niveles &gt;400 mg/dl.</li> <li>La ESPEN afirma que los lípidos deben ser una parte integral del SNE para garantizar el suministro de energía y ácidos grasos esenciales a largo plazo<sup>16</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>De proteínas</i>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>El objetivo principal de la administración exógena de proteínas/aminoácidos en el paciente crítico es proporcionar precursores para la síntesis de proteínas séricas y en tejidos con elevado recambio proteico y proteger al músculo esquelético y su función.</li> <li>El aporte proteico recomendado por la SEMYUC-SENPE oscilará entre 1,2-1,5 g/kg/día de proteínas pudiendo incrementarse en situaciones de aumento de pérdida proteica<sup>2</sup>.</li> <li>Si bien aportes de 1,5 g/kg/día reducen el catabolismo proteico en un 70%, su aumento a 2,2 g/kg/día genera incrementos de la degradación proteica neta<sup>29</sup>. En este sentido, las recomendaciones ASPEN son algo más restrictivas, considerando adecuados aportes proteicos entre 0,8-1 g/kg, y refieren que cantidades más elevadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden provocar efectos deletéreos en este tipo de pacientes<sup>18</sup>.</li> <li>Para el correcto aprovechamiento del nitrógeno, la relación entre las calorías no proteicas por cada gramo de nitrógeno aportado debe ser como mínimo de 80 kcal no proteicas/g nitrógeno que es una cifra mínima que puede adecuarse a las necesidades en pacientes críticos sometidos a estrés catabólico con altos requerimientos proteicos pero con restricciones en el aporte de hidratos de carbono y lípidos. En el resto de pacientes en estado anabólico una relación de 150:1 satisface las necesidades de la mayoría de los pacientes estables; no obstante, en los pacientes en situación de estrés la relación puede variar de 100:1 hasta 80:1<sup>30</sup>.</li> <li>En condiciones normales la glutamina no es un aminoácido esencial, pero en el estado crítico al aumentar la demanda (por incremento de la actividad inmune y la reparación) ésta se considera un aminoácido condicionalmente esencial. Los aportes recomendados según la SEMYUC-SENPE son de 0,3-0,5 g/kg/día en forma de dipéptido de glutamina-alanina que es más estable y soluble.<sup>2</sup> Los criterios son algo más restrictivos en el caso de la ESPEN (0,2-0,4 g/kg/día)<sup>16</sup>.</li> </ul> |
| <i>De micronutrientes</i>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dada la acción esencial de los micronutrientes (vitaminas, oligoelementos) en el mantenimiento de la función inmune y del sistema antioxidante, su aporte es necesario en cualquier paciente susceptible de presentar déficits. Una combinación de vitaminas antioxidantes y oligoelementos, incluyendo selenio, cinc y cobre, mejora los resultados clínicos en pacientes críticos, aunque no hay evidencia de cuál es el aporte exacto de micronutrientes<sup>2</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

SNE (Soporte Nutricional Especializado), ESPEN (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo), SEMYUC-SENPE (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias y la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral), ASPEN (Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral), TG (Triglicéridos).

órica” individualizada en cada paciente y ajustada a los requerimientos por kilogramo (kg) de peso según las últimas recomendaciones (Tabla II).

Las variables analizadas fueron: el ajuste calórico, proteico, de lípidos y de glucosa de la NP de inicio, la posible asociación con el número de complicaciones, estancia total y en REA, mortalidad, y la recuperación de albúmina > 3 g/dl tras 10 días con prescripción de NP. Los datos fueron analizados con SPSS (PASW 18.0). En el análisis descriptivo se determinaron media y mediana para variables continuas, con intervalo de confianza 95% (IC95%). Las variables categóricas se expresan como valores absolutos y porcentajes. Para determinar asociación se utilizaron los test estadísticos *T-Student*,  $\chi^2$  y ANOVA. Se consideró un valor bilateral de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

En los pacientes analizados no se tuvo en cuenta la aportación temprana de nutrición enteral dentro de los requerimientos de nutrición artificial, ya que el principal objetivo de este pequeño aporte enteral (menos de 250 ml) es el efecto trófico para el mantenimiento de la integridad intestinal.

## Resultados

### Características demográficas

En nuestro estudio se analizaron un total de 60 pacientes, de los cuales 40 eran hombres (66,7%), con una mediana de edad 71 años (IC95% 55,73 - 86,27) y

| <b>Tabla II</b><br><i>Requerimientos teóricos de macronutrientes de las nutriciones parenterales de inicio</i> |                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Requerimientos calóricos                                                                                       | 18 - 30 kcal/kg                                                                       |
| Requerimientos proteicos                                                                                       | 0,8 - 1,5 g/kg/proteínas                                                              |
| Requerimientos lipídicos                                                                                       | 0,5 - 1 g/kg/día de lípidos                                                           |
| Requerimientos de glucosa                                                                                      | 4 mg/kg/min/glucosa<br>2-3 mg/kg/min/glucosa en pacientes con hiperglucemia de estrés |

un peso medio de 73,67 kg (IC95% 69,43 - 77,92). Los diagnósticos de base en la población estudiada se muestran en la figura 1, en su mayoría patologías que presentaron tracto GI no funcionante (obstrucción intestinal severa, íleo paralítico, cirugía mayor, intolerancia a la nutrición enteral) con indicación de NP. Durante el estudio fallecieron 17 pacientes (28,3%), la estancia media hospitalaria fue de 33,7 días (IC95% 28,06-39,48) y en REA 10,87 días (IC95% 7,79-13,95).

Un 67% de los pacientes presentaron al menos una complicación postquirúrgica que se agrupó en alguno de los siguientes grupos (el 51,7% de los pacientes presentó infección sistémica, el 41,7% manifestó complicaciones de tipo respiratorio, el 40% fracaso renal, el 13,3% complicaciones de la herida quirúrgica, y el 8,3% de los pacientes tuvieron que ser reintervenidos).

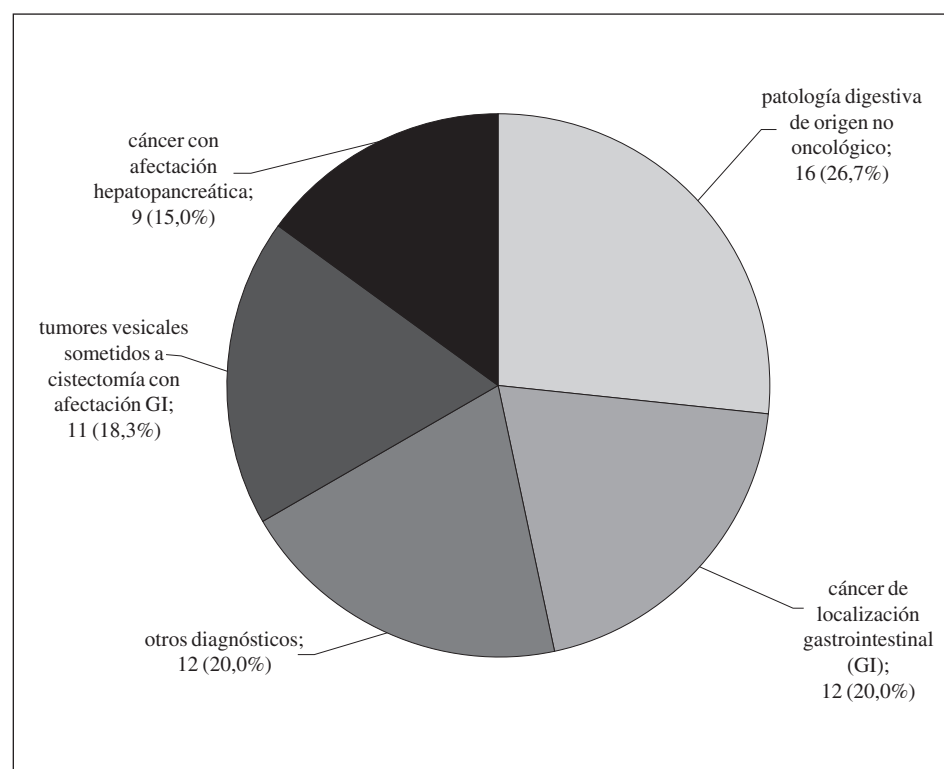


Fig. 1.—Diagnósticos de base en la población estudiada.

En cuanto al estado nutricional inicial de la población estudiada, la valoración según el IMC se muestra en la figura 2. No se pudo obtener el dato de peso corporal de 4 de los pacientes (6,7%), por no estar recogido en la Historia Clínica.

Si bien la mayoría (73,33%) de la población se clasificaba en estadios de normalidad-sobrepeso (IMC 18,5-30 kg/m<sup>2</sup>), un 23,3% (14/60) de los pacientes presentaban pérdida significativa de peso previa a la intervención (mayor del 10% del peso en los últimos 6 meses).

#### Evolución de parámetros nutricionales y clínica

En cuanto al dato analítico de la albúmina, reactante de fase aguda negativo, fue significativamente baja al inicio con NP, con un valor medio en la población estudiada de 1,9 g/dl (IC95% 1,83-2,12) lo que indica un alto grado de estrés metabólico en este tipo de pacientes, por lo que en la fase catabólica no es indicador de desnutrición. Al evaluar los niveles de albúmina en sangre 10 días después de la instauración de la NP de inicio, un 34% de todos los pacientes recuperaron la albúmina por encima de 3 g/dl. En este grupo de pacientes, la mortalidad (6,3%), estancia en REA (5,9 días) y el número de complicaciones (0,88) fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ) que en el grupo de población que no recuperó la albúmina por encima de 3 g/dl (35,5% mortalidad, 14,4 días, 2,55 complicaciones respectivamente), lo que indica que una vez superada la fase catabólica la albúmina es un indicador pronóstico de recuperación.

Los pacientes con pérdida de peso previa (mayor de 10% en 6 meses) recogida en la Historia Clínica, mostraron una estancia total de 40,3 días (IC95% 29,7-50,8) y en REA de 11,21 días (IC95% 2,96-19,47) que fueron mayores que en el grupo sin pérdida de peso involuntaria previa con una estancia total de 32,21 (IC95% 25,27-39,1) y en REA 10,76 (IC95% 7,41-14,11); sin embargo no fueron diferencias estadísticamente significativas.

La duración media del tiempo con perfusión de NP fue de 11,94 días (IC95% 9,57-14,31). En cuanto al ajuste a los requerimientos teóricos propuestos de las NP de inicio pautadas:

- El 68,3% de las NP de inicio pautadas se ajustaban en kcal a las recomendaciones, por lo que se situaban dentro del intervalo de 18 a 30 kcal/kg.
- En el ajuste proteico, el 71,7% de los pacientes se adecuaba a los requerimientos de proteínas, siendo NP con aportes entre 0,8 y 1,5 g/kg/proteínas.
- Un 70% de los pacientes presentó hiperglucemia por estrés que requirió tratamiento insulínico. El 57,1% de estos pacientes presentaban NP que estaban ajustadas en glucosa (4 mg/kg/min/glucosa y 2-3 mg/kg/min/glucosa en pacientes con hiperglucemia de estrés), aunque no se tuvo en cuenta el posible aporte en sueroterapia.
- En cuanto a la adecuación de los lípidos, el 80,4% de las NP pautadas se situaban dentro del intervalo de 0,5 a 1 g/kg/día de lípidos.

En el grupo de población con IMC menores de 22 kg/m<sup>2</sup> (16/60) se observó de forma significativa que las pautas de NP de inicio se desviaban de los requerimientos propuestos en términos de Kcal, proteínas y lípidos, con exceso calórico en el 81,8% de las NP, exceso proteico en un 60% de las NP y exceso de lípidos en el 43,8% en la población incluida en este grupo con IMC bajo ( $p < 0,05$ ), lo que refleja la ausencia de ajuste por kg de peso en este tipo de pacientes.

#### Discusión

El estudio refleja una notable morbi-mortalidad relacionada con el estrés y cambios metabólicos en pacientes críticos postquirúrgicos especialmente aquellos sometidos a cirugía del tracto GI. El paciente crítico postquirúrgico generalmente desarrolla un estado de desnutrición mixta: desnutrición calórica normalmente

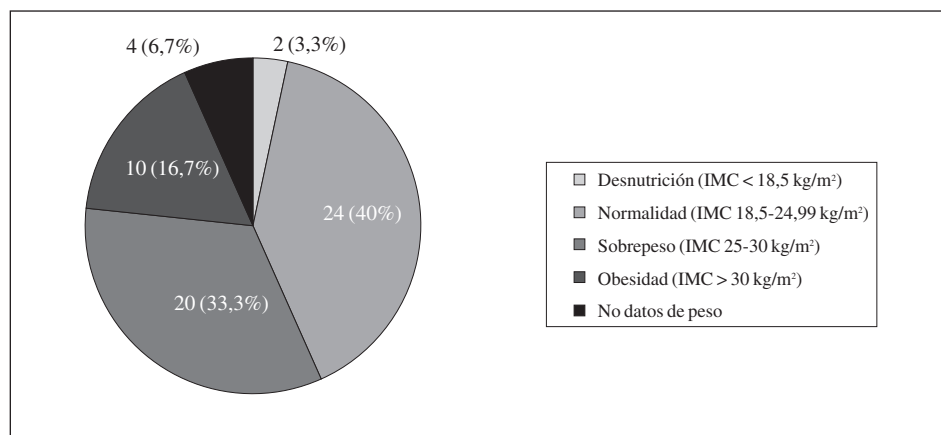


Fig. 2.—Estado nutricional la población estudiada según el Índice de Masa Corporal (IMC).

debido a restricción en la ingesta previa al propio acto quirúrgico sobretodo en pacientes de cirugía digestiva, y desnutrición proteica generada por la situación de estrés, por lo que un adecuado ajuste del SNE de inicio es una herramienta fundamental, especialmente en aquellos pacientes con deficiente estado nutricional inicial, para mejorar la evolución clínica.

En el análisis del estado nutricional de nuestros pacientes cabe destacar que aunque según el IMC sólo un 3,3% de la población presentaba desnutrición ( $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), se objetivó una pérdida de peso significativa mayor del 10% del peso habitual en 6 meses previos a la intervención quirúrgica en el 23,3% de la población, lo que refleja que estos pacientes se encontrarían en un estado de desnutrición grave<sup>31</sup>. Este porcentaje puede llegar a ser mayor, ya que el dato de pérdida involuntaria de peso suele estar subestimado en la Historia Clínica, debido a la baja concienciación de un buen diagnóstico nutricional al ingreso, y solo suele estar referenciado en los casos muy evidentes de pérdida de peso severa. La valoración del estado de nutrición no es una tarea fácil y ello es debido a que la mayoría de los parámetros utilizados para determinarlo pueden estar influenciados por otros factores no nutricionales. Se han utilizado diversas medidas antropométricas, marcadores bioquímicos, pruebas inmunológicas y análisis de composición corporal para valorar el estado de nutrición. Según varios autores, la pérdida de peso involuntaria parece ser más útil que el IMC para predecir la aparición de complicaciones en el periodo postoperatorio. La rapidez en la pérdida de peso se correlaciona con su valor de predicción. Así, una pérdida de peso igual o mayor al 10% en 6 meses es un claro indicador de mayor morbilidad postoperatoria<sup>32</sup>. Cabe por tanto destacar la importancia de realizar un correcto seguimiento nutricional y anamnesis que incluya el dato de peso al ingreso e IMC (en nuestro estudio 4 de los pacientes no fueron tallados) y notifique la presencia de pérdida involuntaria previa al acto quirúrgico.

Respecto a las variables clínicas de evolución del paciente nuestro análisis pone de manifiesto la tendencia de una mayor estancia total y en REA en aquellos pacientes con pérdida de peso previa la cirugía. Esto viene a confirmar una vez más que el estado nutricional perioperatorio influye en la evolución clínica posterior del paciente, y que la presencia de desnutrición origina un aumento de la morbi-mortalidad y de los costes sanitarios y sociales<sup>33</sup>.

Disponer de formulaciones o dietas protocolizadas de NP es uno de los objetivos clave definido para garantizar la calidad del proceso del SNE como se indica en la reciente publicación de Sirvent y cols.<sup>34</sup> En nuestro hospital se dispone de 9 formulaciones estandarizadas en cantidad de nitrógeno, glucosa, lípidos como base para la prescripción y preparación de NP. Sin embargo, estos protocolos pueden ser susceptibles de modificación para conseguir el ajuste a los requerimientos nutricionales. En la población analizada, las NP protocolizadas de inicio pautadas se han ajustado

en más de la mitad de los pacientes, con un alto grado de adecuación a las recomendaciones: 57% en caso de la glucosa, 68,3% en términos de kcal, 71,7% de adecuación proteica y 80,4% en lípidos. En nuestro análisis, la desviación del ajuste a los requerimientos teóricos de las NP de inicio, tanto por exceso como por defecto, no se relacionó con mayor estancia total, en REA y número de complicaciones. Sin embargo y a pesar de que se establecieron unos amplios intervalos de ajuste a los requerimientos teóricos (Tabla II), en el subgrupo de pacientes con  $\text{IMC} < 22 \text{ kg/m}^2$ , se aprecia una significativa desviación del ajuste calórico, proteico y lipídico con tendencia al exceso. Este desajuste se debe principalmente a la tendencia a pautar NP protocolizadas y que están normalizadas para "pacientes tipo" con peso estándar 70 kg, y no calculadas por kg de peso. Por ello es recomendable la individualización de las NP de inicio especialmente en pacientes de bajo peso e IMC que serían los principales beneficiarios para evitar el riesgo de hipernutrición y aparición del síndrome de realimentación.

En nuestro estudio se observó que la albúmina presentaba unos niveles significativamente bajos en la población analizada (con una media de 1,9 g/dl) debido a su característica de reactante de fase aguda negativo en situación de estrés y su larga vida media (entorno a 20 días), de modo que no sería un buen marcador de desnutrición en la fase catabólica y no presenta utilidad para monitorizar cambios agudos del estado nutricional en este tipo de pacientes. Sin embargo hemos observado que en los pacientes que tras 10 días con pauta de NP recuperaron los niveles de albúmina (por encima de 3 g/dl) hay una relación favorable con variables clínicas, ya que la mortalidad, la estancia en REA y el número de complicaciones fueron significativamente menores que en el grupo que no recuperó estos niveles de albuminemia, por lo que la albúmina sería un buen indicador pronóstico de recuperación al igual que indicaban los estudios de Gibbs y cols.<sup>14</sup>

A pesar de que numerosos estudios han demostrado el impacto favorable del SNE en variables subrogadas de pacientes quirúrgicos (mantenimiento de peso, recuperación de niveles de proteínas séricas como albúmina)<sup>35-37</sup> la evidencia de la influencia en variables clínicas de este tipo de pacientes es aún conflictiva. En el año 1998 en la revisión sistemática de Miles, Klein y cols.<sup>38</sup> se analizaron 22 ensayos clínicos randomizados controlados comparando la provisión perioperatoria de NP frente a no proporción de SNE, mayoritariamente en pacientes con cáncer GI y un estado de desnutrición moderada. Los resultados muestran como los pacientes que reciben NP preoperatoria 7 a 10 días antes de la intervención mejoran el pronóstico y reducen en un 10% las complicaciones postquirúrgicas, especialmente aquellos en una situación más grave de desnutrición. Sin embargo los pacientes con NP postoperatoria no obtienen mejores resultados de mortalidad y aumentan un 10% el riesgo de complicaciones infecciosas. Pocos años más tarde el metanálisis de



Koretz<sup>39</sup> obtiene distintos resultados, el análisis de 41 ensayos cénicos randomizados y controlados con 2150 pacientes no muestra diferencias en los resultados clínicos de la provisión de NP preoperatoria ni postoperatoria frente a los pacientes control. El análisis de Heyland<sup>40</sup> muestra de nuevo como la NP en pacientes quirúrgicos no tenía influencia en la mortalidad aunque si parecía que se reducían las complicaciones postquirúrgicas comparando con el grupo control pero los resultados no fueron significativos. La mayoría de los análisis muestran poblaciones de estudio muy heterogéneas, en los que no se analizan los resultados en función del nivel de desnutrición del paciente ni se indican si las diferencias en la composición de la NP pueden influir en los resultados. En la reciente revisión sistemática del soporte nutricional en el paciente prequirúrgico de Burden y colaboradores<sup>41</sup> publicado por la *Cochrane* en 2012 se muestra como la provisión de NP puede reducir las complicaciones postquirúrgicas no infecciosas especialmente en los pacientes con desnutrición previa. Sin embargo la NP se relaciona con una mayor tasa de infecciones. Los datos revisados pertenecen a 3 ensayos clínicos randomizados controlados con más de 260 pacientes pero son estudios con más de 20 años y la validez y la aplicabilidad de los resultados no es posible en la realidad actual donde los avances en las preparaciones y sobretodo en la provisión más ajustada de nutrientes pueden mejorar los resultados en el paciente, especialmente al producirse una menor incidencia de hiperalimentación. Esta afirmación muestra cómo son necesarios hoy en día más estudios actualizados que evalúen el verdadero impacto clínico del SNE y la provisión de NP de inicio ajustada según las nuevas recomendaciones.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que no se han analizado pacientes críticos postquirúrgicos control sin SNE para poder comparar la diferencia de las variables de albuminemia y variables clínicas de evolución. Además no se tuvieron en cuenta los aportes de macro y micronutrientes procedentes de la nutrición enteral. En la mayoría de nuestros pacientes el SNE inicial se ha basado en el aporte de NP y la NE concomitante de bajo ritmo (menos de 250 ml/día), debido a que estas cantidades tienen como objetivo fundamental el efecto trófico para mantener la integridad de las vellosidades intestinales, por esa razón no se ha sumado a los aportes totales. Tampoco hemos identificado otras complicaciones cuyo posible origen sea la NP como la hiperglucemia o las alteraciones hepáticas ya que dada la situación aguda de los pacientes no se distinguían de la situación crítica del paciente, en su mayoría en situación de hiperglucemia de estrés con tratamiento insulínico. Un análisis detallado de la optimización del aporte nutricional ajustado en el paciente crítico podría revelar además si estas nuevas recomendaciones de ajuste e individualización reducen además la tasa de complicaciones frecuentes asociadas a la NP reportadas en los estudios previamente publicados.

## Conclusiones

La individualización de las NP en la situación inicial de estrés postquirúrgico siguiendo las recomendaciones recientemente publicadas, se presenta como una herramienta eficaz para la obtención de mejores resultados en la evolución clínica de pacientes críticos postquirúrgicos reduciendo las posibles complicaciones metabólicas por hiperalimentación asociadas a la NP especialmente en pacientes de bajo peso, en aquellos que presentan desnutrición previa a la intervención y los que son sometidos a cirugía GI con dificultad para cubrir requerimientos por vía enteral. La estandarización y protocolización de las preparaciones de NP en cada centro hospitalario es una herramienta de calidad y seguridad en el SNE, pero en el caso de pacientes críticos postquirúrgicos debe estar acompañada de una valoración individualizada y posible ajuste de la preparación especialmente en la NP de inicio. La bibliografía presenta pocos estudios actuales donde se recojan los beneficios de la NP en pacientes críticos postquirúrgicos en variables clínicas principales como reducción de complicaciones post-cirugía, reducción de estancia y mortalidad. Sería necesaria la realización de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que permitan corroborar los resultados obtenidos en nuestro análisis.

## Agradecimientos

Al equipo del Servicio de Farmacia y al Servicio de Reanimación por su colaboración en la realización de este trabajo. A mi familia por su comprensión y apoyo incondicional.

## Referencias

1. Seres D. Nutrition support in critically ill patients: An overview. [acceso 15 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?source=search\\_result&search=nutrition+critical&selectedTitle=1~150#H935231](http://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?source=search_result&search=nutrition+critical&selectedTitle=1~150#H935231)
2. Mesejo A, Vaquerizo Alonso C, Acosta Escribano J, Ortiz Leyba C, Montejo González JC. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE. *Med Intensiva* 2011; 35 (Suppl. 1): 1-6
3. Huckleberry Y. Nutritional support and the surgical patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 671-82.
4. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: Reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002; 103: 89-95.
5. Van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Keeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997; 19: 419-25.
6. Blackburn GL, Bistrian BR. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1: 11-22.
7. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murria M y cols. Nutrition support in clinical practice: review of Publisher data and recommendation for future research directions. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 683-706.

8. Huang YC, Yen CE, Cheng CH, Jih KS, Kan MN. Nutricional status of mechanically ventilated critically ill patients: comparison of different types of nutricional support. *Clin Nutr* 2000; 19: 101-7.
9. Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS, Winchell MT, Fulkerson WJ, Harrel FE Jr y cols. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. SUPPORT investigators. The study to understand prognosis and preferences for outcome and risks of treatments. *Crit Care Med* 1997; 25: 1962-8.
10. Planas Vilá M, Sánchez Álvarez C. Nutrición del enfermo crítico. Capítulo 20. Soporte nutricional especializado en el paciente quirúrgico. Libro electrónico de Medicina Intensiva. Ed. 1ª, 2008. [acceso 12 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.medicina-intensiva-libro.com/2011/03/620-soporte-nutricional-especializado.html>
11. Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S y cols. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 213-7.
12. Ginner M, Laviano A, Seguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12: 23-9.
13. Edid M. Proteínas de fase aguda en pacientes críticamente enfermos. Nutrición personalizada. [acceso 15 de enero de 2013] Disponible en: [http://nutricionpersonalizada.wordpress.com/2010/05/04/proteinas\\_fase\\_aguda\\_pacientes\\_enfermos](http://nutricionpersonalizada.wordpress.com/2010/05/04/proteinas_fase_aguda_pacientes_enfermos)
14. Gibbs J, Cull W, Henderson W y cols. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42.
15. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1088-97.
16. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A y cols. ESPEN Guidelines on parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.
17. Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 393-9.
18. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B y cols. ASPEN Board of Directors, Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26 (Suppl.): 1SA-138SA.
19. Kirshman JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients. Consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003; 124: 297-305.
20. Jeejeebhoy KN. Permissive underfeeding of the Critically Ill patient. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 477-80.
21. León Sanz M. Optimización del aporte energético en nutrición artificial: Segunda lección Jesús Culebras. *Nutr Hosp* 2011; 26 (6): 1201-9.
22. Fernández López MT, López Otero MJ, Álvarez Vázquez P y cols. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp* 2009; 33 (4): 183-93.
23. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 625-33.
24. Solomon SM, Kirgy DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90-7.
25. Salaverría Garzón I, Cruz Acquaroni MM, Raigal Caño A, Alonso García A, Sánchez Rodríguez P. Evaluación de un protocolo de perfusión continua de insulina en enfermos críticos. *Med Intensiva* 2007; 31 (9): 485-90.
26. Palgi A, Read JL, Greenberg I, Hoefer MA, Bistrian BR, Blackburn GL. Multidisciplinary treatment of obesity with a protein-sparing modified fast: results in 668 outpatients. *Am J Public Health* 1985; 75: 1190-4.
27. Wilmer A, Van den Berghe G. Parenteral nutrition. In: Goldmann L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine. 23ª ed. PA, USA: Elsevier; 2008.
28. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract* 1996; 11: 151-6.
29. Ishibashi N, plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998; 26: 1529-35.
30. Castro AMS, Márquez HM, Villagómez OAJ. Actualidades en nutrición parenteral. *Rev Esp Med Quir* 2009; 14 (1): 27-36.
31. Álvarez Hernandez J, Burgos Peláez R, Planas Vilá M, coordinadores. Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Barcelona, Ed Glosa S.L.; 2011.
32. Hill GL. Body composition research: Implications for the practice of clinical nutrition. *JPEN* 1992; 16: 197-218.
33. Sánchez López AM, Moreno-Torres Herrera R, Pérez de la Cruz AJ, Orduña Espinosa R, Medina T, López Martínez C. Prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación y traumatología. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2): 121-30.
34. Sirvent Ochando M, Calvo Hernández MV, Sagalés Torra M y cols. Indicadores de monitorización del proceso de soporte nutricional especializado. *Farm Hosp* 2013; 37 (1): 15-26.
35. Erstad BL, Campbell DJ, Rollins CJ y cols. Albumin and prealbumin concentrations in patients receiving postoperative parenteral nutrition. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 458-62.
36. Carr CS, Ling KD, Boulos P y cols. Randomized trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *Br Med J* 1996; 312: 869-71.
37. Hellin-Lopez J, Baena-Fustegueras JA, Schwartz-Riera S y cols. Usefulness of short-lived proteins as nutritional indicators in surgical patients. *Clin Nutr* 2002; 21: 119-25.
38. Miles JM, Klein J. Should protein be included in calorie calculations for a TPN prescription? Point-counterpoint. *Nutr Clin Pract* 1996; 11: 204-5.
39. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.
40. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L y cols. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013-9.
41. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008879. doi: 10.1002/14651858.CD008879.pub2



Original / *Valoración nutricional*

# Use of Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Screening 2002 to evaluate the nutritional status of non-critically ill patients on parenteral nutrition

M. B. Badia-Tahull, S. Cobo-Sacristán, E. Leiva-Badosa, M. E. Miquel-Zurita, N. Méndez-Cabalerio, R. Jódar-Masanés and J. Llop-Talaverón

*Servicio de Farmacia. IDIBELL. Hospital Universitari Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Spain.*

## Abstract

**Objective:** To evaluate the nutritional status of non-critically ill digestive surgery patients at the moment of parenteral nutrition initiation using three different nutritional test tools and to study their correlation. To study the association between the tests and the clinical and laboratory parameters used in the follow-up of PN treatment.

**Methods:** Prospective study over 4 months. Anthropometric and clinical variables were recorded. Results of Subjective Global Assessment; Patient-Generated Subjective Global Assessment; and Nutritional Risk Screening 2002 were compared applying kappa test. Relationship between the clinical and laboratory parameters with Subjective Global Assessment was studied by multinomial regression and with the other two tests by multiple linear regression models. Age and sex were included as adjustment variables.

**Results:** Malnutrition in 45 studied patients varied from 51% to 57%. Subjective Global Assessment correlated well with Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Screening 2002 ( $\kappa = 0.531$   $p = 0.000$ ). The test with the greatest correlation with the clinical and analytical variables was the Nutritional Risk Screening 2002. Worse nutritional state in this test was associated with worse results in albumin ( $B = -0.087$ ;  $CI = -0.169/-0.005$ ), prealbumin ( $B = -0.005$ ;  $CI = [-0.011/-0.001]$ ), C-reactive protein ( $B = 0.006$ ;  $CI = [0.001/0.011]$ ) and leukocytes ( $B = 0.134$ ;  $CI = [0.031/0.237]$ ) at the end of parenteral nutrition treatment.

**Conclusions:** Half of the digestive surgery patients were at malnutritional risk at the moment of initiating parenteral nutrition. Nutritional Risk Screening 2002 was the test with best association with the parameters used in the clinical follow-up of parenteral nutrition treated patients.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:411-419)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7045

Key words: *Nutrition assessment. Parenteral nutrition. Nutritional status. Nutrition therapy. Digestive surgery.*

**Correspondence:** Maria Badia Tahull.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n.  
08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona.  
E-mail: mbadia@bellvitgehospital.cat

Recibido: 17-VII-2013.  
1.ª Revisión: 17-X-2013.  
Aceptado: 18-X-2013.

## UTILIZACIÓN DE SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT, PATIENT-GENERATED SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT Y NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002 PARA EVALUAR EL ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES NO CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el estado nutricional de pacientes no críticos de cirugía digestiva, en el momento de iniciar la nutrición parenteral, utilizando tres tests de evaluación nutricional. Estudiar la correlación entre los tests y su asociación con los parámetros clínicos y de laboratorio utilizados para el seguimiento de estos pacientes.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 4 meses. Se recogen variables antropométricas y clínicas. Los resultados de Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening 2002 se comparan mediante test kappa. La relación entre las variables clínicas y de laboratorio con Subjective Global Assessment se estudian con regresión multinomial; y con Patient-Generated Subjective Global Assessment y Nutritional Risk Screening mediante regresión lineal múltiple. Edad y sexo se introdujeron como variables de ajuste.

**Resultados:** La desnutrición en 45 pacientes estudiados variaba entre el 51% y el 57%. Subjective Global Assessment correlacionaba bien con Patient-Generated Subjective Global Assessment y el Nutritional Risk Screening ( $\kappa = 0,531$   $p = 0,000$ ). Nutritional Risk Screening 2002 mostró mejor asociación con variables clínicas y analíticas: peor estado nutricional en este test se asoció con peor comportamiento de albúmina ( $B = -0,087$ ;  $CI = -0,169/-0,005$ ); prealbumina ( $B = -0,005$ ;  $CI = [-0,011/0,001]$ ), proteína C reactiva ( $B = 0,006$ ;  $CI = [0,001/0,011]$ ) y leucocitos ( $B = 0,134$ ;  $CI = [0,031/0,237]$ ) al final de la nutrición parenteral.

**Discusión:** La mitad de los pacientes de cirugía digestiva presentan algún grado de desnutrición en el momento de iniciar la nutrición parenteral. El Nutritional Risk Screening 2002 se mostró como el test con mayor relación con las variables utilizadas en el seguimiento clínico de los pacientes con nutrición parenteral.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:411-419)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7045

Palabras clave: *Valoración nutricional. Nutrición parenteral. Estado nutricional. Terapia nutricional. Cirugía digestiva.*

## Abbreviations

NRS 2002: Nutritional Risk Screening 2002.

PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment.

PN: Parenteral nutrition.

SGA: Subjective Global Assessment.

## Introduction

Malnutrition is an independent risk factor with a significant effect on the clinical parameters of mortality, complication rates, nosocomial infections, length of hospital stay, tolerance of treatment, quality of life and prognosis<sup>1-5</sup>. Its early treatment is a highly effective way to save money in health care<sup>5,6</sup>.

In the Digestive Surgery Department of our hospital (Hospital Universitari Bellvitge), parenteral nutrition (PN) is used in patients coming from different surgical processes that, for different reasons, make the normal use of the gut as the route of nutrition impossible. Prior to surgery, these patients can suffer a restricted nutrition for a variable period of time, and between the surgery and the beginning of PN they may stay in a variable fasting time with the oral or enteral nutrition being essayed without reaching completely successful results. Together, these situations can result in some degree of malnutrition at the starting time of PN.

Timely identification and treatment of nutrition problems may improve a patient's prognosis<sup>7,8</sup>. However, the evaluation of nutritional status traditionally assessed by a combination of anthropometric and laboratory measures, is costly, time consuming, and difficult to perform<sup>8</sup>. Even when the use of clinical scores may help, the lack of a widely accepted system, which detects those patients who might benefit clinically from nutritional support, is commonly seen as a major limiting factor because there is not a consensus on the best method for evaluation of the nutritional status of hospitalised patients<sup>1</sup>.

Several nutritional screening and assessment tools coexist in the recommendations<sup>9,10</sup>, among them: the Subjective Global Assessment (SGA)<sup>9,11</sup>, the scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) –a modification of the SGA<sup>8,12,13</sup>–, or the Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)<sup>7,14</sup>. The SGA has been used worldwide and has been considered by some authors as the gold-standard for nutritional assessment in hospital settings<sup>6</sup>. It was the method proposed by the American Society of Parenteral and Enteral nutrition in the 2002 guidelines<sup>15</sup>. The NRS 2002 is a screening tool proposed by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism<sup>7,9</sup>. Both are easy-to-use, inexpensive and non-invasive clinical tools and, although nutritional screening and assessment tools do not have the same goal, their comparison is of interest<sup>10,16-18</sup>.

## Objective

The primary objective of this study is to evaluate the nutritional status of digestive surgery non-critically ill patients on PN using the SGA, the PG-SGA, and the NRS 2002 tests and to study the agreement between these three tests. The secondary objective is to study the usefulness of the tests as a monitoring tool, studying if there is any association between the results of the tests and clinical and laboratory parameters used in the clinical follow-up of PN treatment.

## Methods

### Patients

This is a prospective study carried out over a 4-month period in a large third level teaching hospital of 600 beds. Patients aged at least 18 years old who had begun PN while admitted in the Digestive Surgery Department were eligible for inclusion in the study. Initially, all the patients who met these criteria were considered for the study. Non parametric Kolmogorov-Smirnov tests and t-test, when applicable, were carried out to corroborate the normal distribution of the evaluated sample of patients all together, and categorised by sex and age distribution.

At the time of PN initiation, sex, age and diagnostic data were obtained; and within the first 72 hours of PN treatment, nutritional status was evaluated by two PN Unit members from the Pharmacy Department. Each single patient was evaluated by both of them at the same time.

Oral informed consent from research participants was obtained at the beginning of the study. The confidential information of the patients was protected according to national normative. This manuscript has been approved for its publication by the Clinical Research Ethics Committee (IRB00005523).

### Anthropometric measurements

Body height, current body weight and body weight in the 1, 3 or 6 months before hospital admittance were obtained from the information system of the hospital before the interview with the patient and these data were corroborated by the patient. Nowadays, the hospital database contains information about anthropometric measurements obtained by nurses at the hospitalization time. In addition, this system connects with clinical data obtained in the primary care and among these data weight and height are actualized very often, almost every time that the patient goes to this health assistance. The obtained data were corroborated directly with the patient in the interview and with his/her family if they were present. The body mass index (BMI) was then calculated (weight/height squared).



## Nutritional risk indicators

Blood samples to determine albumin, prealbumin (transtiretin), C-Reactive Protein (CRP), leukocytes and lymphocytes were obtained (together with the sample necessary for the patient's follow-up) at the beginning of PN treatment and at the end of the PN treatment (a margin of 2 days was permitted).

## Subjective Global Assessment (SGA) questionnaire

The SGA was obtained as the overall judgment of the patient's status and the patients were classified into three categories: A: well nourished; B: suspected malnourished or moderately malnourished and C: severely malnourished.

SGA is a clinical technique for nutritional assessment that combines data from subjective and objective aspects of medical history (weight change, dietary intake change, gastrointestinal symptoms and changes in functional capacity) and physical examination (loss of subcutaneous fat, muscle wasting, ankle or sacral edema and ascites)<sup>11,9</sup>. There is no explicit numerical scoring to achieve a final SGA rank, rather it is subjective. SGA has only been validated in gastrointestinal surgery in adult patients<sup>9</sup>.

## Score Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) questionnaire

The PG-SGA was performed using a questionnaire, much of which can be completed by the patient, but in our study was obtained from an interview with the patient. The higher the PG-SGA score, the greater the risk of malnutrition. The total score provides a guideline for the level of nutrition intervention required, as well as facilitating quantitative outcome data collection<sup>12</sup>.

PG-SGA has been specifically developed for patients with cancer<sup>12</sup> due to the fact that the SGA has limited predictive power in cancer patients<sup>13</sup>. Unlike the SGA, which is categorical in nature, the PG-SGA can also measure the nutritional status on a continuous scale, thus allowing for the detection of subtle changes in nutritional status over a short period of time<sup>8</sup>.

## Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 questionnaire

The NRS 2002 was obtained from a nutritional score plus a severity of disease score and an age adjustment for patients aged >70 years<sup>7</sup>.

NRS 2002 is a screening tool based on knowledge about the association between impaired nutritional status, impaired function and a grading of severity of diseases as a reflection of increased nutritional requirements<sup>9</sup>. It is designed to cover all possible patient categories in a hospital<sup>7,14</sup>.

## Clinical variables

Other variables associated with the clinical situation and the evolution of the patient were also recorded. Regarding PN treatment, the number of days in treatment, the amount of kcal/kg/day of actual body weight provided and the amount of protein/kg/day of ideal body weight provided were recorded. Regarding clinical evolution; the length of hospital stay (LOS) and the number of patients involved in the study that died in the hospital were recorded.

## Statistical analysis

All data were analysed using SPSS 19.0 (SPSS INC, Chicago IL, USA). In order to compare the results of the different tests, a categorization was performed at three different levels for the PG-SGA and the NRS 2002 taking into account the score obtained. For the categorization we followed the publications of other authors. For the PG-SGA, patients were classified as well-nourished with a score of  $\leq 8$ , moderately malnourished with a score between 9 and 14 and as severely malnourished with  $\geq 15$ <sup>6,13,19</sup>. For the NRS 2002 test, well-nourished patients had a score  $\leq 2$  points, moderately malnourished between 3 and 4 and severely malnourished from 5 to 7<sup>16,20</sup>. Agreement between the methods was analysed by the kappa ( $\kappa$ ) statistic. The value varies from 0 to 1 and expresses the concordance between the tests. A value  $< 0.2$  implies poor concordance; 0.2-0.4 is fair agreement; 0.4-0.6 moderate agreement; 0.6-0.8 substantial agreement; and finally  $> 0.8$  almost perfect concordance<sup>9,16</sup>.

The association between tests and the analytical and clinical variables was also studied. In the case of PG-SGA and NRS 2002, as continuous variables, a multiple regression model was employed. Then, 26 multiple regression models for the dependent variables PG-SGA and NRS 2002 (13 each) were performed. Variables included as independent variables were analytical and clinical data (one in each model) adjusted by sex and age (sex and age were considered as adjustment variables and were included in every single model). Multinomial regression was used for SGA as a categorical variable. In this case, 13 multinomial regressions of 3 categories, one for each independent variable, were developed to study the factors associated with the SGA. Category of well nourished patients (A) was used as the reference. A global significance test was carried out with the inclusion of interactions. Sex and age were also included as adjustment variables.

Statistical significance was reported at the conventional  $p < 0.05$  level (two-tailed).

## Results

During the study period (November 2011 to February 2012), 205 patients received treatment with



PN; 56 initiated the treatment directly in the Digestive Surgery Department. Three patients refused to participate. In 5 patients the evaluation could not be performed in the first 72 hours of treatment and another 3 patients could not be evaluated because they were unable to answer the questions. The remaining 45 patients were included in the study. Among them, 73.3% were male with a median age of 65 years old. Demographic, clinical and PN characteristics are presented in table I. To ensure the inference of data obtained in the study we have applied the Kolmogorov-Smirnov test and we have found that the studied population follows a normal distribution ( $p = 0.193$ ). Also, another Kolmogorov-Smirnov test was carried out demonstrating that age follows a normal distribution ( $p = 0.948$ ). On the other hand, 12 women ( $56.8 \pm 19.9$  years old) and 33 men ( $63.7 \pm 13.2$  years old) were included in the study. Again, a Kolmogorov-Smirnov test of the age depending on the sex was performed and no statistically significance differences were found ( $p = 0.2$ ;  $p = 0.2$ ). In addition, a t-test was carried out to compare both

sexes and their age distribution and we have found that there wasn't statistically significant differences ( $p = 0.184$ ). Finally, even when any difference was found, age and sex were introduced as adjustment factors in all the multivariate studies developed for every variable.

Regarding diagnoses and surgical interventions, an explanation, classification and justification of PN utilisation is done in the following paragraph.

Five patients (11.1%) weren't operated on since there were diagnosed of esophageal perforation (1), fistula (2) and pancreatitis (1). In all cases the decision was a conservative treatment and it was considered impossible to insert an enteral nutrition tube. The last patient was transferred from other hospital with a diagnosis of biliary adenocarcinoma with liver metastasis in order to place a biliary drainage (not considered as a surgical intervention). As the patient showed alimentary intolerance, PN was administered.

Regarding the remaining patients, in 22.5% the surgery was urgent and in 77.5% the surgery was programmed. Two patients received pre-surgical PN

**Table I**  
*Demographic, clinical and parenteral nutrition characteristics*

| <i>Data</i>                                        | <i>Number or median (range)</i> |                                    |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>Male sex</b> (n = 45)                           | 73.3%                           |                                    |
| <b>Age</b> (n = 45)                                | 65 years (18-85)                |                                    |
| <b>Height</b> (n = 45)                             | 1.65 m (1.45-1.82)              |                                    |
| <b>Weight</b>                                      | Initial (n = 45)                | 70 kg (37-100)                     |
| <b>Body Max Index</b>                              | (initial) (n = 45)              | 24.9 kg/m <sup>2</sup> (13.9-31.6) |
| <b>Albumin</b>                                     | Initial (n = 44)                | 28 g/L (20-42)                     |
|                                                    | Final (n = 42)                  | 31 g/L (19-45)                     |
| <b>Prealbumin (transtiretin)</b>                   | Initial (n = 37)                | 114 mg/L (52-300)                  |
|                                                    | Final (n = 30)                  | 189 mg/L (63-461)                  |
| <b>C Protein Reactive</b>                          | Initial (n = 36)                | 114 mg/L (4-301)                   |
|                                                    | Final (n = 32)                  | 81 mg/L (0.5-347)                  |
| <b>Leukocytes</b>                                  | Initial (n = 45)                | $9.7 \times 10^9$ cel/L (3.1-23.2) |
|                                                    | Final (n = 45)                  | $8.7 \times 10^9$ cel/L (3.1-19.5) |
| <b>Lymphocytes</b>                                 | Initial (n = 45)                | $1 \times 10^9$ cel/L (0.20-6)     |
|                                                    | Final (n = 45)                  | $1.2 \times 10^9$ cel/L (0.5-20)   |
| <b>Length of hospital stay</b> (n = 45)            | 18 days (8-55)                  |                                    |
| <b>PN duration</b> (n = 45)                        | 9 days (5-50)                   |                                    |
| <b>Kcal/kg/day (actual body weight)</b> (n = 45)   | 24.5 kcal (13.6-34.5)           |                                    |
| <b>Protein/kg/day (ideal body weight)</b> (n = 45) | 1.3 g (0.7-1.6)                 |                                    |
| <b>Deaths</b> (n = 45)                             | 1 patient                       |                                    |

(5%) and for the rest (95%) PN was initiated after the surgery.

Six patients developed paralytic ileus and they started PN in a media of 6.8 days after the surgical intervention; 2 of these patients had colon neoplasm, 2 of them femoral hernia (one with gangrene and the other with intestinal occlusion) and 1 Crohn disease; the interventions in these patients were intestinal resections, either colon or small intestine. The last patient was operated on for an ileostomy closure.

Seventeen patients had a major digestive surgery intervention: 8 of them had a duodenopancreatectomy because of different cancer diagnoses; 6 patients had a gastrectomy because of gastric cancer; 2 patients had a total colectomy –one because of polyposis and the other because of pseudo-membranous colitis– and one patient a coloplasty after esophagectomy.

Three patients with a hemicolectomy received PN because of some complications. One was a Crohn with two fistulas (enteroenteric and enterovesical), one had an intestinal occlusion and the last one was a complicated surgery with vesical involvement. Six patients were operated on because of rectum neoplasm; in one of them, peritonitis was present and the other 5 were considered as elder people (mean  $76.6 \pm 5.4$  years old) in bad nutritional status.

Two patients had a fistula that needed intervention. One of them was a gastric fistula in a patient with terminal ileostomy; the other had radicle enteritis with vesical fistula. Three patients were admitted into the hospital because of intestinal occlusion, two of them with intestinal perforation and the other with enterovesical fistula; intestinal resection was performed in all of them.

In the last three patients the diagnoses were diverse: one of them was a gynaecological patient with ovary abscesses and during the surgical intervention hepatic abscesses were found and extirpated. A second patient had a perforated duodenal ulcer with peritonitis and the

last one was a patient with a lobectomy because of liver cancer who developed alimentary intolerance.

One year after surgery two more patients had died, in addition to the one that died during the study. In this same period of time 18 patients were readmitted into the hospital with a median of 1.8 (1-4) admissions.

Patients classified as well nourished were 22 in the SGA; 21 in the PG-SGA and 19 in the NRS 2002 (Table II). The rest of the patients were detected to have some degree of malnutrition (moderate + severe): 51.2% in SGA; 52.3% in PG-SGA; and 57.7% in NRS 2002. Agreement between PG-SGA and SGA results was found to be moderate ( $\kappa$  0.53  $p$  = 0.000) as it was between NRS 2002 and SGA ( $\kappa$  0.53  $p$  = 0.000). Nevertheless, agreement between PG-SGA and NRS 2002 was fair ( $\kappa$  0.31  $p$  = 0.004).

A slight majority of patients (53.3%) had no change in the amount of food eaten in the month before starting PN, but 42.2% of them reported to have had a lower ingestion than they normally did for different reasons (Fig. 1). Regarding the type of food, 51.1% of patients reported eating normal food, 35.6% reported eating normal food but in smaller quantities or a lower amount of solid food; the rest ingested only liquids or supplements or almost nothing. Regarding their activities, the majority of patients (71.1%) did not report any change in their normal daily behaviour and 8.9% said they were able to do almost all normal activities. On the other hand, 8.9% spent all day in bed, 4.4% more than half the day and the remaining 6.7% were unable to do any activity at all, spending the day between bed and chair.

The relationship between the nutritional tests and the anthropometric, clinical and biochemical variables are shown in tables III, IV and V.

- A) For the SGA test a statistically significant relationship was found for patients classified as moderately malnourished (B category) with BMI ( $p$  = 0.034; CI = 0.569-0.979) and final leuko-

**Tabla II**  
*Categorization of the tests and number (percentage) of patients in each group*

| Test            | Category       |                       |                     |
|-----------------|----------------|-----------------------|---------------------|
|                 | Well nourished | Moderate malnutrition | Severe malnutrition |
| <b>SGA</b>      |                |                       |                     |
| Classification  | A              | B                     | C                   |
| Patients (%)    | 22 (48.9%)     | 16 (35.6%)            | 7 (15.6%)           |
| <b>PG-SGA</b>   |                |                       |                     |
| Punctuation     | 0-8 points     | 9-14 points           | $\geq 15$ points    |
| Patients (%)*   | 21 (47.7%)     | 14 (31.8%)            | 9 (20.5%)           |
| <b>NRS 2002</b> |                |                       |                     |
| Punctuation     | 0-2 points     | 3-4 points            | $\geq 5$ points     |
| Patients (%)    | 19 (42.2%)     | 20 (44.4%)            | 6 (13.3%)           |

\*1 patient unable to be evaluated.

SGA: Subjective Global Assessment; PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; NRS 2002: Nutritional Risk Screening 2002

test results: PG-SGA vs SGA:  $\kappa$  0.53  $p$  = 0.000

PG-SGA vs NRS 2002:  $\kappa$  0.31  $p$  = 0.004

NRS 2002 vs SGA:  $\kappa$  0.53  $p$  = 0.000.

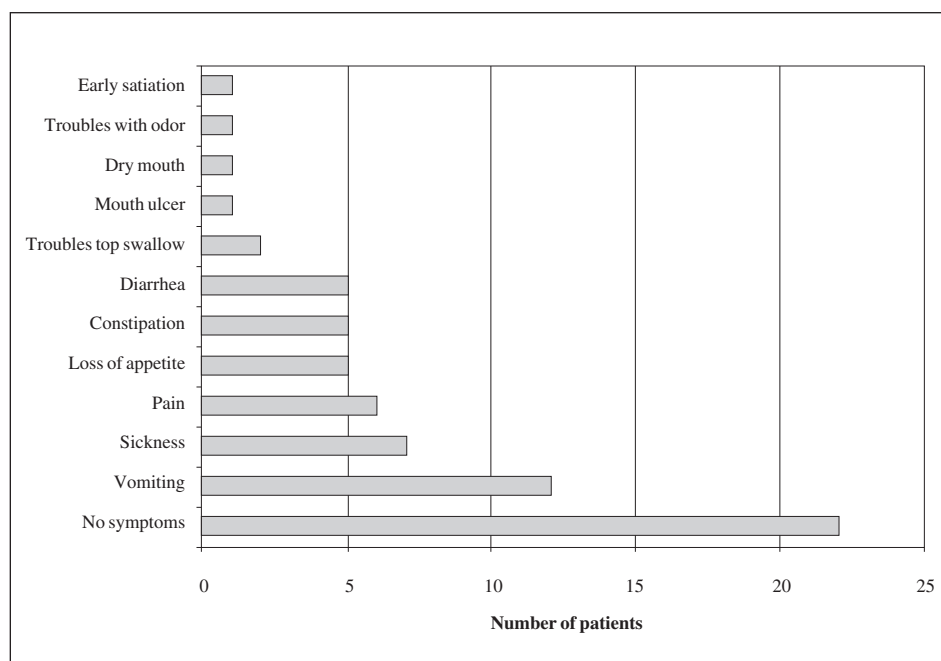


Fig. 1.—Symptoms that resulted in decreased food intake in the month prior to starting parenteral nutrition.

**Table III**

*Clinical and analytical parameters significantly associated with SGA categories B and C adjusted by sex and age (multinomial regression). Category A (well nourished patients) was taken as reference*

| SGA category | Parameter                | n  | Mean $\pm$ standard | Odds Ratio [Confidence interval] | p     |
|--------------|--------------------------|----|---------------------|----------------------------------|-------|
| B            | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 16 | 24.2 $\pm$ 3.07     | 0.764 [0.596 0.979]              | 0.034 |
|              | Final leukocytes         | 16 | 11.2 $\pm$ 4.6      | 1.223 [1.021 1.465]              | 0.029 |
| C            | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 7  | 21.2 $\pm$ 6.1      | 0.588 [0.413 0.836]              | 0.003 |
|              | Initial CRP (mg/L)       | 6  | 44.4 $\pm$ 39       | 0.979 [0.960 0.998]              | 0.034 |
|              | Final CRP (mg/L)         | 4  | 250 $\pm$ 101.14    | 1.018 [1.001 1.035]              | 0.042 |

Multinomial models for: initial albumin, final albumin, initial prealbumin, final prealbumin, initial leukocytes, initial lymphocytes, final lymphocytes, length of stay, and parenteral nutrition duration, were non statistically significant in both categories.

SGA: Subjective Global Assessment; BMI: body max index; CPR: reactive-C protein.

**Table IV**

*Results of the multiple linear regressions performed to study the association between clinical and analytical variables and the PG-SGA test, adjusted by sex and age*

| Parameter          | B coefficient | [Confidence interval] | p     |
|--------------------|---------------|-----------------------|-------|
| BMI                | -0.740        | [-1.240 -0.241]       | 0.005 |
| Age                | 0.161         | [0.026 0.296]         | 0.021 |
| Initial prealbumin | -0.049        | [-0.094 -0.04]        | 0.034 |
| Final leukocytes   | 0.486         | [0.019 0.954]         | 0.042 |

Multiple linear regression models for: initial albumin, final albumin, final prealbumin, initial CPR, final CPR, initial leukocytes, initial lymphocytes, final lymphocyte, length of stay and parenteral nutrition duration were non statistically significant.

PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment; BMI: body max index; CPR: reactive-C protein.

cytes (p = 0.029; CI = 1.021-1.465). Meanwhile, for patients classified as severely malnourished (C category), association was found with BMI

(p=0.003; CI=0.413-0.836); initial CRP (p=0.034; CI = 0.960-0.998]; and final CRP (p = 0.042; CI = 1.001-1.035). Meaning that low values of

**Table V**  
Results of the multiple linear regressions performed to study the association between clinical and analytical variables and the NRS 2002 test adjusted by sex and age

| Parameter          | B coefficient | [Confidence interval] | p     |
|--------------------|---------------|-----------------------|-------|
| BMI                | -0.227        | [-0.326 -0.127]       | 0.000 |
| Age                | 0.032         | [0.005 0.059]         | 0.022 |
| Initial prealbumin | -0.010        | [-0.021 -0.001]       | 0.050 |
| Final albumin      | -0.087        | [-0.169 -0.005]       | 0.039 |
| Final prealbumin   | -0.005        | [-0.011 -0.001]       | 0.050 |
| Final PCR          | 0.006         | [0.001 0.011]         | 0.023 |
| Final leukocytes   | 0.134         | [0.031 0.237]         | 0.012 |

Multiple linear regression models for: initial albumin, initial CPR, initial leukocytes, initial lymphocytes, final lymphocyte, length of stay and parenteral nutrition duration were non statistically significant. NRS 2002: Nutritional Risk Index 2002; BMI: body mass index; CPR: reactive-C protein.

initial BMI were seen in patients with a worse nutritional state in the SGA classification (both B and C classification); and that higher value of CRP at the beginning and also at the end of PN treatment was found in the more malnourished patients according to SGA criteria (C category). Final leukocytes were worse in the category B patient but not in the C, and this may be explained because of the categorical character of this test.

- B) For the PG-SGA test a statistically significant relationship was found with BMI ( $p = 0.005$ ;  $B = -0.740$ ); the initial prealbumin ( $p = 0.034$ ;  $B = -0.049$ ); and final leukocyte value ( $p = 0.042$ ;  $B = 0.486$ ). Those associations can be interpreted in the following way: patients with a lower nutritional status in PG-SGA had lower values of BMI and prealbumin at the beginning of PN and ended the PN treatment with higher values of leukocytes.
- C) The NRS 2002 was related with BMI ( $p = 0.000$ ;  $B = -0.227$ ), initial prealbumin ( $p = 0.050$ ;  $B = -0.010$ ), final albumin ( $p = 0.039$ ;  $B = -0.087$ ), final prealbumin ( $p = 0.050$ ;  $B = -0.005$ ), final CRP ( $p = 0.023$ ;  $B = 0.006$ ) and final leukocytes ( $p = 0.012$ ;  $B = 0.134$ ). Those associations suggest that patients with a worse classification in NRS 2002 had also significantly worse values of BMI, prealbumin and albumin at the beginning of their PN treatment and exhibited worse recovery of the levels of prealbumin at the end of PN treatment, maintaining higher levels of CRP and leukocytes at the end of PN administration.

Any influence of sex and age was seen in the majority of these significant models, except for age and BMI in two of them. Worse BMI together with older age conditioned a lower nutritional status in PG-SGA and NRS 2002.

## Discussion

The aim of this study was to assess the nutritional status of non-critically ill patients on PN using the PG-SGA, the SGA and the NRS 2002 tests and to study the agreement between these tests. To our knowledge, this is the first study that explores the nutritional status of non-critically ill patients on PN and we found that between 51.2 and 57.7% of patients had a certain degree of malnutrition at the time of starting the treatment with PN. The severity of malnutrition is quite similar between the tests, with the SGA scoring more cases as not malnourished (48.9%) despite being not so different from the other tests (42.2% and 47.7%). We examined the results of three easy-to-use and inexpensive clinical techniques in patients with a diagnosis that impaired a normal oral nutrition. In these patients, some objective measures (anthropometric, biochemical and immunological tests) have been questioned in view that they are likely to be influenced by many non-nutritional factors<sup>19</sup>.

Our overall results showed malnutrition levels comparable to other authors taking into account that the range of patients malnourished is very wide among the literature and that the majority of these studies evaluated the patients at the moment of hospital admission<sup>1,6,16,21,22</sup>. Gupta et al.<sup>8</sup>, using SGA, found 52% of malnutrition (SGA B+C) in colorectal cancer patients. Kyle et al.<sup>16</sup> found that NRS 2002 classified 28% of adult patients admitted to the hospital as in a medium-high nutritional risk meanwhile SGA classified them as 39%. Bauer et al.<sup>19</sup> classified malnutrition in 59% of general cancer patients using SGA B and 17% with SGA C; and when applying PG-SGA to the same patients classified malnutrition as 53% (punctuation  $\geq 9$ ). Raslan et al.<sup>6</sup>, at the time of admission in a public hospital, identified 28% at nutritional risk with the NRS 2002 test and 39% with the SGA test. Among newly

diagnosed lung cancer patients, Li et al.<sup>23</sup> identified 40.6% to be severely malnourished. In geriatric hospitalized patients, Drescher et al.<sup>24</sup> found that 33% were at moderate to severe risk of malnutrition using NRS 2002. In patients with gastric carcinoma, Guo et al.<sup>20</sup> determined that 39% of patients had a NRS 2002  $\geq 3$ .

In our results, in agreement with other authors<sup>6</sup>, the concordance between SGA and the other two tests was moderate but NRS 2002 and PG-SGA had only a fair agreement. In most part of the studies, SGA is used as the reference test to compare the results obtained from other tools in either screening or assessment<sup>9,13</sup>. Even though some authors have proposed the SGA as a gold-standard tool for nutritional assessment<sup>16,25</sup>, other authors defend that NRS 2002 has higher sensitivity, specificity and positive and negative predictive values when compared with SGA<sup>16</sup>. In addition, NRS 2002 also allows for the gradation of disease effect and classifies the risk in a continuous scoring system.

Regarding the relationship between the tests and the clinical and analytical variables at the beginning of the PN therapy, we have only found association of BMI and the initial values of prealbumin and CRP. All the tests were related to the BMI, as could be expected, since loss of weight is one of the main points considered. Some authors argue that malnourished cancer patients may have a BMI within the healthy or overweight range, with body fat masking loss of lean body mass<sup>23,26</sup>. Even though our patients presented good BMI values, we found a clear association between this parameter and the tests applied and this relation appears conditioned by the age.

We also have tried to study if there was any relation between the values of the nutritional tests at the beginning of the PN with the final results of the analytical variables commonly used for the follow-up of PN patient's evolution. Even when it is recognized that the relationship between some of these analytical variables and the patient's nutritional or inflammatory state has not been validated<sup>10</sup>, we thought that the study of these relationships could be of interest.

Some associations were found, showing the NRS 2002 association with 4 clinical and analytical variables in concordance with the results of other authors<sup>6</sup> that found that NRS 2002 was the strongest predictor for the death outcome. In our study we found that patients with more degree of malnutrition in the NRS 2002 presented lower values of albumin and prealbumin at the end of PN therapy together with higher values of leukocytes and CPR than those patients that had better nutrition status in the NRS 2002.

According to some authors, SGA lacks sensitivity to detect improvements in nutritional status observed over a short hospital admission<sup>19</sup> and it is not as sensitive in detecting short-term nutrition status improvements<sup>13</sup>. These could be some reasons to explain why the association between SGA and analytical variables are less than the associations found for NRS 2002. Nevertheless, even when it is postulated that the PG-

SGA score can be used as an objective measure to demonstrate the outcome of nutrition intervention<sup>19</sup>, in our group of patients the PG-SGA test showed less correlation with the clinical and analytical variables studied than the NRS 2002 test.

No relationship was found between the tests and length of stay or PN duration, but some authors have published an agreement between a worse classification in the assessment tests and longer LOS with the three tests<sup>16,19</sup>. As it was expected, no association was found with PN duration maybe because it is mainly dependent of others factors more related with the digestive tube availability, than with the nutritional status of the patient.

The strength of this study lays in the application of different nutritional screening/assessment tests in a population that has not been evaluated before (digestive surgery patients treated with PN). We have found that the results are coherent with published literature and there is a logical correlation between the tests. In these patients, the NRS 2002 seems to be more related with the patient evolution taking into account the normal parameters used to follow-up the nutritional evolution of these patients. SGA and NRS 2002 have the advantage of being easier and quicker to apply than PG-SGA<sup>13,9</sup>. Nevertheless, between SGA and NRS 2002, it seems that the latter is more accurate possibly due to the less subjective parameters used to determine the nutritional status.

The limitation of this study are the small sample size, but we have applied some statistics that state that the studied population could be representative of the normal population. In addition, all the statistics have been performed adjusting by sex and age. A possible bias can be attributed due to the exclusion of some patients because of cognitive and emotional problems that prevented them from answering the PG-SGA. In this study we compared the information obtained from the nutritional tests with the clinical and analytical parameters that we usually apply in the clinical monitoring of PN patients. This approach can be criticized due to the fact that these parameters are often masked by other non-nutritional factors.

## Conclusions

Even if the number of subjects in our study precludes definitive conclusions, our results indicate that a large percentage of digestive surgery patients were at nutritional risk in the moment of initiating PN.

The NRS 2002 appears to be a superior test compared with SGA and PG-SGA in predicting outcome in these PN treated patients.

## Acknowledgements

To the Digestive Surgery Department staff for all the collaboration and information provided and to Jonathan Rogersson for being so helpful with the English language improvement.



## Statement of authorship

MBT designed the experiment, collected data and wrote the manuscript; SCS collected and analysed data; ELB analysed data and wrote the manuscript; MMZ designed the experiment and collected data, NMC collected data; RJM analysed data and corrected the manuscript; JLT analysed data and corrected the manuscript.

## Conflict of interest statement

Nothing to declare.

## References

1. Pablo AMR, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (7): 824-31.
2. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27 (3): 340-9.
3. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27 (1): 5-15.
4. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr* 2007; 26 (6): 778-84.
5. Löser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (51-52): 911-7.
6. Raslan M, Gonzalez MC, Torrinhas RSMM, Ravacci GR, Pereira JCR, Waitzberg DL. Complementarity of Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) for predicting poor clinical outcomes in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2011; 30 (1): 49-53.
7. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-21.
8. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (1): 35-40.
9. Anthony PS. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (4): 373-82.
10. Charney P. Nutrition screening vs nutrition assessment: how do they differ? *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (4): 366-72.
11. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1987; 11 (1): 8-13.
12. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (1 Suppl.): S15-19.
13. Makhija S, Baker J. The Subjective Global Assessment: a review of its use in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (4): 405-9.
14. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22 (3): 321-36.
15. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2002; 26 (1 Suppl.): 1SA-138SA.
16. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: A population study. *Clin Nutr* 2006; 25 (3): 409-17.
17. Ozkalkanli MY, Ozkalkanli DT, Katircioglu K, Savaci S. Comparison of Tools for Nutrition Assessment and Screening for Predicting the Development of Complications in Orthopedic Surgery. *Nutr Clin Pract* 2009; 24 (2): 274-80.
18. Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (2): 182-8.
19. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (8): 779-85.
20. Guo W, Ou G, Li X, Huang J, Liu J, Wei H. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (4): 800-3.
21. Waitzberg DL, Correia MITD. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6 (5): 531-8.
22. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10 (1): 221-34.
23. Li R, Wu J, Ma M, Pei J, Song Y, Zhang X et al. Comparison of PG-SGA, SGA and body-composition measurement in detecting malnutrition among newly diagnosed lung cancer patients in stage IIIB/IV and benign conditions. *Med Oncol* 2011; 28 (3): 689-96.
24. Drescher T, Singler K, Ulrich A, Koller M, Keller U, Christ-Crain M et al. Comparison of two malnutrition risk screening methods (MNA and NRS 2002) and their association with markers of protein malnutrition in geriatric hospitalized patients. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64 (8): 887-93.
25. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15 (6): 458-64.
26. Aydin N, Karaöz S. Nutritional assessment of patients before gastrointestinal surgery and nurses' approach to this issue. *J Clin Nurs* 2008; 17 (5): 608-17.



Original / Valoración nutricional

# Scored patient-generated subjective global assessment, albumin and transferrin for nutritional assessment of gastrostomy fed head or neck cancer patients

Marta Alexandra Correia Pereira<sup>1</sup>, Carla Adriana Santos<sup>1</sup>, José Almeida Brito<sup>2</sup> y Jorge Fonseca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>GENE. Enteral Feeding Group. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal. <sup>2</sup>CiiEM. Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz. Almada. Portugal.

## Abstract

**Introduction:** Gastrostomy fed head or neck cancer patients frequently have impaired speech capacities. Enteral feeding teams frequently depend on laboratorial or anthropometrical parameters for nutritional assessment.

**Aims:** In these patients, this study aimed to evaluate: (1) the practicability of Scored - Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA); (2) their nutritional status using the Scored-PG-SGA; (3) association of serum albumin and transferrin values to the nutritional status rating using PG-SGA.

**Methods:** On adult outpatients with head or neck cancer under prolonged (> 1 month) gastrostomy feeding, Scored-PG-SGA, albumin and transferrin were evaluated during the same appointment.

**Results:** Scored-PG-SGA was easily feasible in 42 patients, even in patients with speech difficulties. Twenty-five patients were moderately/severely undernourished (PG-SGA/B+C). Scored-PG-SGA rated 41 patients as  $\geq 2$ , thus needing nutritional/pharmacologic intervention. Albumin was low in 13 patients. Transferrin was low in 19 patients. Average albumin and transferrin in moderately/severely undernourished patients (PG-SGA/B+C) was significantly lower than in well-nourished (PG-SGA/A). There was association between Scored-PG-SGA rating, albumin and transferrin.

**Conclusions:** In PEG fed head or neck cancer patients, PG-SGA was practicable and useful, even in patients with impaired speaking skills. Most patients displayed moderate/severe malnutrition (PG-SGA/B+C). Scored-PG-SGA rated 41 patients as needing for nutritional/pharmacological intervention. Scored-PG-SGA should be systematically included in the evaluation of these patients. In these patients, albumin and transferrin levels showed relation with Scored-PG-SGA and should be considered as nutritional biomarkers.

(Nutr Hosp. 2014;29:420-426)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7066

Key words: *Nutrition assessment. PG-SGA. Head or neck cancer. Gastrostomy.*

**Correspondence:** Carla Adriana Cunha Santos.  
Hospital Garcia de Orta.  
Av. Professor Torrado da Silva.  
2800 Almada. Portugal.  
E-mail: carla.adriana.santos@hotmail.com

Recibido: 5-X-2013.  
1.ª Revisión: 22-X-2013.  
Aceptado: 1-XII-2013.

## EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA DEL ESTADO DE NUTRICIÓN GENERADA POR EL PACIENTE, ALBÚMINA Y TRANSFERRINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA O CUELLO ALIMENTADOS POR GASTROSTOMÍA

## Resumen

**Introducción:** Los pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía tienen a menudo una deterioración en la capacidad de hablar. Con frecuencia para la evaluación nutricional se usan parámetros bioquímicos y antropométricos.

**Objetivos:** Evaluación Global Subjetiva – Generada por el Paciente (EGS-GP): (1) aplicabilidad; (2) el estado nutricional del paciente; (3) la asociación con los valores de albúmina y transferrina séricas.

**Métodos:** Evaluación nutricional (EGS-GP), albúmina y transferrina en pacientes ambulatorios adultos con cáncer, sometidos a alimentación prolongada (> 1 mes) por gastrostomía. Valoración realizada en la misma consulta.

**Resultados:** La EGS-GP fue fácilmente factible en 42 pacientes, incluso en pacientes con dificultades en hablar. Veinticinco estaban con desnutrición moderada/severa (EGS-GP/B+C). En 41 la EGS-GP fue  $\geq 2$ , demostrando la necesidad de intervención nutricional/farmacológica. La albúmina estaba por debajo de lo normal en 13 pacientes. La transferrina en 19 pacientes. La media de albúmina y transferrina de los pacientes moderadamente/severamente desnutridos (EGS-GP/B+C) fue significativamente más baja, en comparación con los bien nutridos (EGS-GP/A). Se ha hallado asociación entre la EGS-GP, la albúmina y transferrina.

**Conclusiones:** En los pacientes con cáncer de cabeza o cuello alimentados por gastrostomía, la EGS-GP fue viable y útil, incluso en los pacientes con dificultades de comunicación. La mayoría muestran desnutrición moderada/severa (EGS-GP/B+C). La EGS-GP ha calificado 41 pacientes como requiriendo de intervención nutricional/farmacológica. La EGS-GP debe incluirse sistemáticamente en la valoración de estos pacientes. En estos, la albúmina y transferrina mostraron una relación con la EGS-GP y deben ser consideradas como biomarcadores nutricionales.

(Nutr Hosp. 2014;29:420-426)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7066

Palabras clave: *Evaluación nutricional. EGS-GP. Cáncer de cabeza o cuello. Gastrostomía.*

## Introduction

Malnutrition is a major issue in patients with head or neck cancer including cervical esophageal cancer, due to the direct effects of the disease, therapy side effects and poor food intake<sup>1-3</sup>. This condition affects the response to the cancer treatment and increases susceptibility to its side effects. Malnutrition is associated with an increase in number and severity of complications, impaired quality of life and decreased survival rate<sup>3-5</sup>. In these patients, chewing and swallowing may be affected by the cancer mass position, and by cancer therapy, reduced food intake thus contributing to weight loss and malnutrition<sup>6,7</sup>.

In dysphagic patients, the Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) is the preferred nutritional access method for prolonged enteral nutrition, to prevent weight loss and maintain or improve patients' nutritional status<sup>1,5,8</sup>. In this setting, it's essential to use nutritional assessment tools that prove to be practical and trustworthy. Gastrostomy fed head or neck cancer patients frequently have speech difficulties and are difficult to assess. Often, enteral feeding teams rely on objective data, as anthropometric and laboratory data, to evaluate the nutritional status of gastrostomy fed patients<sup>1,9,10</sup>.

Lab tools commonly used (albumin, transthyretin and transferrin) are known as prognosis, inflammatory and nutritional status biomarkers, even though they are influenced by several factors<sup>11-14</sup>. These biomarkers are frequently used to assess patients' nutritional status as they are widespread, easy to obtain and have a low cost<sup>11-15</sup>. These proteins can be used as malnutrition biomarkers in patients with no inflammatory condition or with a known mild chronic inflammatory condition<sup>12</sup>. Serum proteins are neither specific nor sensitive nutritional status indicators but they can be used with other nutritional assessment tools in cancer patients<sup>12</sup>.

The Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) is a specific method to assess the nutritional status of both cancer inpatients and outpatients<sup>16-18</sup>. This tool puts the patient in one of three categories: A) Well-nourished or anabolic, B) Suspected or moderate undernutrition, C) Severely undernourished<sup>3,16</sup>. Using the Scored-PG-SGA, besides getting those three nutritional status categories, the healthcare professional obtains an individual score for each patient. These score results allow the healthcare professional to select priority patients for nutritional support<sup>2,3,16,18</sup>. The Scored PG-SGA is the standard method to assess cancer patients' nutritional status, as recommended by the Oncology Nutrition Dietetic Practice Group, of the American Dietetic Association<sup>18,19</sup>.

Several studies have shown that the PG-SGA score and the serum albumin are accurate for predicting the global result of the Subjective Global Assessment (SGA), being useful to differentiate between undernourished and well-nourished cancer patients. Patients rated as undernourished (PG-SGA B+C) showed lower serum albumin levels and a higher average PG-SGA score

when compared to those rated as well-nourished (PG-SGA A)<sup>20-22</sup>. Other authors who used PG-SGA have concluded that cancer patients diagnosed as moderately or severely undernourished (PG-SGA B+C) presented significantly lower body weight, Body Mass Index (BMI), total lymphocyte count, transferrin, transthyretin (pre-albumin) and albumin, proving that the nutritional status assessment using PG-SGA was associated with laboratorial/anthropometric data from these patients<sup>23-25</sup>.

Gastrostomy fed patients suffering from head or neck cancer frequently have speaking difficulties, as the same lesions that cause dysphagia also disturb speaking abilities<sup>1</sup>. To the best of our knowledge, there are no previous systematic studies evaluating PEG-patients using PG-SGA. The present study aimed to assess the nutritional status of head or neck cancer patients subjected to PEG-feeding, by using the Scored PG-SGA. The specific goals were: (1) to evaluate the practicability of the Scored PG-SGA in these patients; (2) to test the hypothesis that the nutritional status rating using the PG-SGA tool was associated with the serum albumin and transferrin values in these patients.

## Patients and Methods

### Study Design

A descriptive-correlational observational study was designed, to be undertaken in a hospital setting. This project was approved by the Ethic Committee of our Hospital.

### Patients

The sample consists of adult outpatients with head or neck cancer subject to prolonged enteral feeding by gastrostomy, who attended a medical appointment at the Artificial Feeding Team of our hospital.

Adult outpatients (age  $\geq 18$ ), from both genders, who were diagnosed with head or neck cancer (including cervical esophagus cancer) under enteral feeding by gastrostomy for over a month were recruited for the study, from December 2012 to May 2013. Exclusion criteria were:

1. Refusal to participate the study
2. PEG-feeding during less than one month
3. Terminal cancer
4. Other cachexia-inducing diseases
5. Mental or neurological illness
6. Kidney or liver disorders

### Nutritional Assessment Tool

We used the Portuguese version of the *Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment*

(Scored PG-SGA) survey, validated specifically for cancer inpatients and outpatients<sup>16,17</sup>.

The first section of the survey, that covers the data related to their medical history, was filled by the patient, or, if they were illiterate, by the researcher. This first section includes the register of 1) weight change; 2) dietary intake change; 3) cancer-related nutrition impact symptoms; 4) functional capacity<sup>4,16</sup>. Their current body weight (in Kg) was obtained using a calibrated digital KERN® MPS (200 ± 0,1 kg) scale. Most patients were weighed in the upright position, using only underclothes. Patients with poor functional capacity were weighed sitting down in a digital SECA® (200 ± 0,1 kg) scale-chair. Weight was measured in kilograms, rounded to one decimal place, with an observational error of 0,05 kg. The patient's weight from a month ago was obtained from his medical file. Body height was measured in the orthostatic position, in meters and rounded to the centimeter, with an observational error of 0,05 cm.

The remaining questions, in the second section, were filled in by the main researcher, based on the patient's medical file and a physical examination. This section incorporated data pertaining to the patient's age, type of cancer, disease stage, metabolic stress increase-related components and physical examination<sup>4,16</sup>. Each of the survey's questions is scored, and, at the end, a total PG-SGA score is obtained<sup>16</sup>. Scoring 9 or above indicates a critical need for nutritional intervention and/or symptom management.

At the end of the survey, the patient is rated nutritionally in one of three categories: "Well-nourished or anabolic" (PG-SGA - A), "Moderately or suspected of being undernourished" (PG-SGA B) and "Severely undernourished" (PG-SGA C)<sup>16</sup>.

### *Research Method*

Each patient was nutritionally assessed in a single moment, using the Scored PG-SGA survey. In the same assessment day, a blood sample was collected for serum albumin and transferrin evaluation. According to the reference normal values used by the hospital laboratory (albumin: 3,5-5,0 g/dl; transferrin: 200-360 mg/dl)<sup>26</sup>, serum albumin values were considered "normal" when above or equal to 3,5 g/dl, and "low" when under 3,5 g/dl<sup>27,28</sup>. Serum transferrin values were considered "normal" when above or equal to 200 mg/dl and "low" when under 200 mg/dl<sup>28</sup>.

### *Statistical analysis*

All data was analyzed with the SPSS® software (version 17.0). Descriptive and inferential statistics were used. Nominal measurement scales were used for PG-SGA, to rate patients in one of the two desired nutritional status categories (PG-SGA-A or PG-SGA

B+C). Serum albumin and transferrin values were considered as either "normal" or "low", according to the reference values for normality. A chi-square test was used to test the hypothesis of the nutritional status rating using PG-SGA being related with the serum albumin and transferrin values. The independent sample t-test was used to determine if there were statistically significant differences in the means of the continuous quantitative variables of the patients rated as PG-SGA A and PG-SGA B+C. Statistical significance was reported at the conventional  $\alpha = 0,05$  level.

## **Results**

### *Patient Characteristics*

We evaluated 42 head or neck cancer patients, 38 men (90,5%) and 4 women (9,5%), with ages ranging between 47 and 87 years (average: 63,12 ± 8,8 years; median: 63 years). Overall, 14 patients were diagnosed with pharynx cancer (33,3%), 11 with mouth cancer (26,2%), 8 with larynx cancer (19%), 6 with cervical metastases that compromise swallowing (14,3%) and 3 with upper esophageal cancer (7,1%). All patients had advanced cancer, 12 patients (28,6%) had stage III and 30 (71,4%) had stage IV cancer. Looking at the cancer treatment each patient underwent before the study, 21 (50%) underwent surgery, 22 (52,4%) underwent radiotherapy, and all patients underwent chemotherapy. PEG procedure was performed one month before the study in 21 patients (50%), 3 months before in 11 (26,2%) and 6 months before in 10 patients (23,8%) (Table I).

### **Scored Patient - Generated Subjective Global Assessment survey in nutritional evaluation**

#### *PG-SGA feasibility*

The PG-SGA was easily feasible, with all items being evaluated even in patients with speech difficulties.

#### *Nutritional status rating*

Using the Scored PG-SGA, 25 patients (59,5%) were shown to be moderately or severely undernourished (PG-SGA B+C) and 17 were well-nourished (PG-SGA A) (Table I; Table II).

#### *Body weight changes during one month*

When looking at unintentional body weight loss, 21 (50%) out of the 42 assessed patients had lost weight in the month earlier to the survey filling, 13 (31%) had gained weight and 8 (19%) had maintained their body weight.



**Table I**  
*Characteristics of cancer patients undergoing enteral nutrition by gastrostomy*

| Sample                                        | N = 42          |
|-----------------------------------------------|-----------------|
| <b>Gender</b> (men/women) <sup>b</sup>        | 38/4 (90,5/9,5) |
| <b>Age</b> (years) <sup>a</sup>               | 63,12 ± 8,8     |
| <b>Diagnosis</b> <sup>b</sup>                 |                 |
| Pharynx cancers                               | 14 (33,3)       |
| Mouth cancers                                 | 11 (26,2)       |
| Larynx cancers                                | 8 (19)          |
| Cervical metastasis                           | 6 (14,3)        |
| Cervical oesophagus cancers                   | 3 (7,1)         |
| <b>Tumour stage</b> <sup>b</sup>              |                 |
| III                                           | 12 (28,6)       |
| IV                                            | 30 (71,4)       |
| <b>Treatment method</b> <sup>b</sup>          |                 |
| Surgery                                       | 21 (50)         |
| Radiotherapy                                  | 22 (52,4)       |
| Quimiotherapy                                 | 42 (100)        |
| <b>Gastrostomy time</b> <sup>b</sup>          |                 |
| 1 month                                       | 21 (50)         |
| 3 months                                      | 11 (26,2)       |
| 6 months                                      | 10 (23,8)       |
| <b>PG-SGA rating</b> <sup>c</sup>             |                 |
| A: Well-nourished                             | 17 (40,5)       |
| B: Moderately undernourished                  | 19 (45,2)       |
| C: Severely undernourished                    | 6 (14,3)        |
| <b>Body weight change</b> <sup>b</sup>        |                 |
| Lost                                          | 21 (50)         |
| Increased                                     | 13 (31)         |
| Maintained                                    | 8 (19)          |
| <b>Percentage of weight loss</b> <sup>b</sup> |                 |
| ≤ 5%                                          | 11 (26,2)       |
| > 5%                                          | 10 (23,8)       |

<sup>a</sup>average ± SD.

<sup>b</sup>Frequency (percentage).

<sup>c</sup>Patient – Generated Subjective Global Assessment.

By analyzing the patient's weight loss percentage in the previous month, 26,2% had a weight loss of ≤ 5%, suggesting risk of or moderate undernourishment, and 23,8% had lost > 5% of their total body weight, which suggests severe undernourishment (Table I).

The weight loss percentage in the month that preceded the assessment varied between 0% and 10%

of lost weight, with an average  $2,5 \pm 3,1\%$ . Well-nourished patients (PG-SGA A) had an average lost weight percentage of  $0,4 \pm 0,9\%$ , while those with suspected or moderate undernourishment (PG-SGA B) lost, in average,  $3,5 \pm 3,1\%$  and those severely undernourished (PG-SGA C) had a weight loss average of  $5,3 \pm 3,6\%$  (Table II).

#### *Food Intake during the past month*

In the "Food Intake" section, all patients confirmed they were PEG-fed. Three of them (7,1%) claimed to also ingest some food orally. Nevertheless, most of their feeding was through the PEG tube and the oral intake only "for pleasure". Oral ingestion was not taken into account when providing for the patients' nutritional needs. Even so, 11 patients (26,2%) displayed psychological resistance to this method of feeding, even though they were unable to eat through any other method.

#### *Prevalence of nutrition impact symptoms*

Evaluating the presence of typical cancer patients' symptoms that affect food ingestion or nutrient absorption, 16 patients (38,1%) presented nutritionally significant symptoms (Table III). The remaining 26 patients (61,9%) didn't present symptoms that prevented tube feeding.

#### *Functional capacity during the past month*

Evaluating the functional capacity during the last month before the study, 6 patients (14,3%) said they had normal activities with no limitations, 11 (26,2%) said they did not have normal activities, but were able to stand up and perform mild normal activities, 8 (19%), said they were not able to perform most activities, although they were in bed or sitting less than half the day, 11 (26,2%) claimed to be able to do little activity and to spend most of the day in bed or on a chair and 6 (14,3%) were mostly bedridden, rarely

**Table II**  
*Patient - Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), total PG-SGA score and weight loss percentage in the previous month in gastrostomy-fed cancer patients*

|                            | Sample      | Well-nourished <sup>d</sup><br>PG-SGA A <sup>b</sup> | Undernourished <sup>d</sup><br>PG-SGA B <sup>b</sup> | PG-SGA C <sup>b</sup> |
|----------------------------|-------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|
| Patients (%)               | 42 (100)    | 17 (40,5)                                            | 19 (45,2)                                            | 6 (14,3)              |
| % Weight loss <sup>a</sup> | 2,5 (±3,1)  | 0,4 (±0,9)                                           | 3,5 (±3,1)                                           | 5,3 (±3,6)            |
| PG-SGA score <sup>a</sup>  | 7,4 (± 4,0) | 3,9 (±2,1)                                           | 8,7(±2,5)                                            | 12,8 (±3,8)           |

<sup>a</sup>average ± SD.

<sup>b</sup>Patient-Generated Subjective Global Assessment.

<sup>c</sup>PG-SGA rating in A (Well-nourished) and B+C (moderately/severely undernourished).



**Table III**  
Nutrition impact symptoms showed by  
gastrostomy-fed cancer patients

| Symptoms          | n = 16 (100) <sup>a</sup> |
|-------------------|---------------------------|
| Constipation      | 9 (56,3)                  |
| No appetite       | 7 (43,8)                  |
| Feel full quickly | 3 (18,8)                  |
| Nausea            | 2 (12,5)                  |
| Vomiting          | 2 (12,5)                  |
| Diarrhea          | 1 (6,3)                   |
| Smells bother me  | 1 (6,3)                   |

<sup>a</sup>Frequency (percentage).

being out of bed. Most patients showed some mild functional deficit during the month before the study, 8 (19%) showed a moderate functional deficit and 17 (40,5%) a severe functional deficit.

#### Total PG-SGA Score

The average total PG-SGA score was  $7,4 \pm 4,0$  points (median: 7 points), ranging between 1 and 17 points. Well-nourished patients (PG-SGA A) had an average PG-SGA total score of  $3,9 \pm 2,1$  points, those suspected of or moderately undernourished (PG-SGA B),  $8,7 \pm 2,5$  points and those severely undernourished had an average score of  $12,8 \pm 3,8$  points (Table II). According to the total PG-SGA score, 41 patients needed an appropriate nutritional or pharmacologic intervention.

#### Nutritional assessment rating, albumin and transferrin: how they're related

The range of serum albumin levels was 2,5-5,0 g/dl (normal 3,5-5,0 g/dl). The average serum albumin levels were  $3,9 \pm 0,7$  g/dl (Table IV). The serum albumin levels were low ( $< 3,5$  g/dl) in 13 patients (31%) and within the reference range for normality in 29 patients (69%). Out of the 17 patients rated as well-nourished, 16 (94,1%) presented normal serum albumin

levels and 1 (5,9%) a low serum albumin level. Out of the 25 patients rated as moderately or severely undernourished, 13 (52%) presented normal serum albumin levels and 12 (48%) low serum albumin levels.

In well-nourished patients (PG-SGA A) the average serum albumin level was  $4,4 \pm 0,4$  g/dl (range: 3,3-5,0 g/dl), in patients with suspected or moderate undernutrition (PG-SGA B)  $3,7 \pm 0,5$  mg/dl (range: 2,8-4,3 g/dl) and in severely undernourished patients (PG-SGA C)  $3,1 \pm 0,6$  mg/dl (range: 2,5-3,8 g/dl). Statistically significant differences were found between the average serum albumin level in well-nourished patients (PG-SGA - A) and moderately or severely undernourished patients (PG-SGA B+C) ( $p < 0.001$ ) (Table IV).

An association was found between the nutritional status rating using the PG-SGA tool and the serum albumin levels in these cancer patients subject to prolonged PEG-feeding ( $p = 0,011$ ).

The range of serum transferrin levels was 95-325 mg/dl (normal: 200-360 mg/dl). The average serum transferrin levels were  $204,95 \pm 54,5$  mg/dl (Table IV). The serum transferrin levels were low ( $< 200$  mg/dl) in 19 patients (45,2%) and within the reference range for normality in 23 patients (54,8%). Out of the 17 patients rated as well-nourished, 14 (82,4%) presented normal serum transferrin levels and 3 (17,6%) low serum transferrin levels. Out of the 25 patients rated as moderately or severely undernourished, 9 (36%) presented normal serum transferrin levels and 16 (64%) low serum transferrin levels.

In well-nourished patients (PG-SGA A) the average serum transferrin level was  $241,2 \pm 46,5$  mg/dl (range: 140-325 mg/dl) in patients with suspected or moderate undernutrition (PG-SGA B)  $185,6 \pm 46,7$  mg/dl (range: 95-266 mg/dl) and in severely undernourished patients (PG-SGA C) was  $163,3 \pm 39,9$  mg/dl (range: 100-222 mg/dl). Statistically significant differences were found between the average serum transferrin levels in well-nourished patients (PG-SGA A) and in moderately or severely undernourished patients (PG-SGA B+C) ( $p < 0.001$ ) (Table IV).

An association was found between the nutritional status rating using the PG-SGA tool and the serum transferrin of cancer patients subject to prolonged enteral feeding by gastrostomy ( $p = 0,008$ ).

**Table IV**  
Nutritional status PG-SGA<sup>b</sup> rating, average serum albumin and transferrin in gastrostomy cancer patients

| Serum proteins                   | Sample (n = 42)       | Well-nourished <sup>c</sup> | Undernourished <sup>c</sup> |                       | p value <sup>d</sup> |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
|                                  |                       | PG-SGA A <sup>b</sup>       | PG-SGA B <sup>b</sup>       | PG-SGA C <sup>b</sup> |                      |
| Albumin (g/dl) <sup>a</sup>      | 3,9 ( $\pm 0,7$ )     | 4,4 ( $\pm 0,4$ )           | 3,7 ( $\pm 0,5$ )           | 3,1 ( $\pm 0,6$ )     | $p < 0.001$          |
| Transferrin (mg/dl) <sup>a</sup> | 204,95 ( $\pm 54,5$ ) | 241,2 ( $\pm 46,5$ )        | 185,6 ( $\pm 46,7$ )        | 163,3 ( $\pm 39,9$ )  | $p < 0.001$          |

<sup>a</sup>average  $\pm$  SD.

<sup>b</sup>Patient - Generated Subjective Global Assessment.

<sup>c</sup>PG-SGA rating in A (Well-nourished) and B+C (moderately/severely undernourished).

<sup>d</sup>Student T test to test differences between average serum albumin and transferrin in well-nourished (PG-SGA A) and moderately/severely undernourished patients (PG-SGA B+C) ( $p \leq 0,05$ ).

## Discussion

The PG-SGA tool had already been used on patients with different types of cancer, but no other studies evaluated the use of the PG-SGA in head or neck cancer patients needing a gastrostomy for enteral feeding<sup>16,18,29,24</sup>. Our study proved that PG-SGA is a feasible and easily usable tool to assess the nutritional status of head or neck gastrostomized cancer patients, even in those whose tumor location or treatments caused speech difficulties<sup>16,24,25</sup>.

Using the PG-SGA nutritional assessment, it is clear that undernutrition had very high prevalence in our patients, with 59,5% of the patients being moderately or severely undernourished (PG-SGA B+C). This result is in accordance with the undernutrition prevalence mentioned by other authors (40-80%) found in cancer patients<sup>2-4,16</sup>. The moderately or severely undernourished patient's prevalence was higher than the one found by other authors (43,8%) in patients with head or neck cancers but not subject to PEG-feeding<sup>29</sup>.

The percentage of patients that lost body weight involuntarily in the month before the nutritional assessment was very high. Twenty-one patients were shown to have lost weight, with 10 of them having lost more than 5% of their body weight, which is considered a significant unintentional weight loss in a month<sup>30</sup>. This pronounced weight loss in some patients was possibly due to the joined effect of the cancer's aggression, the cancer treatments and emotional factors, such as depression and unwillingness to be PEG-fed<sup>31,32</sup>. In spite of being gastrostomized, and thus having a backup feeding supply, some patients were reluctant to being tube fed, and went on having a food intake below their needs.

Weight loss prevalence in our sample was lower to the one detected by other groups of patients with head or neck cancer (70%) due to the fact of our patients being gastrostomized, to have an alternate feeding system<sup>24,33,34</sup>. Severely undernourished patients (PG-SGA C) had a higher average weight loss percentage, followed by those who were moderately undernourished (PG-SGA B) and those who were well-nourished (PG-SGA A). Likewise, due to being at an advanced stage of nutritional status deterioration, the benefits of nutritional intervention in severely undernourished patients are, as mentioned by other authors, limited<sup>35</sup>. So, it is important to identify symptoms related to a pre-cachexia phase and to initiate tube feeding sooner on patients with higher risk of undernutrition, before the treatment, to prevent weight loss and the patient's nutritional status decay<sup>5,35</sup>. Tube feeding has allowed for appropriate food intake, and thus the maintenance or body weight gain in 21 patients (50%), fulfilling the intended purpose of maintaining or increasing body weight<sup>5,8</sup>.

In our study, the reasons pointed out by the patients that were relevant for decreased food intake or nutrient absorption were constipation, anorexia, early satiation, nausea, vomiting and diarrhea, all symptoms common

in cancer patients, as pointed out by other authors<sup>6,34</sup>. In another study with patients with head or neck cancer, the most frequent symptoms were dysphagia, due to the harmful location of the tumors, and pain, which affected food intake, which were not relevant complaints from our patients, due to the PEG feeding option<sup>29</sup>.

Most patients presented some degree of functional deficit in the month before the PG-SGA study, with 25 patients (59,5%) presenting moderate or severe functional deficit.

As expected, severely undernourished patients (PG-SGA C) were the ones that had a higher average total PG-SGA score, followed by those moderately undernourished (PG-SGA B) and those well-nourished (PG-SGA A). In our sample, like in other studies, patients with PG-SGA scores of 0-1 (no need for treatment or nutritional intervention) were rare<sup>25</sup>.

Looking at the laboratory data, severely undernourished patients (PG-SGA C) were the ones that presented lower average serum albumin and transferrin levels, followed by those moderately undernourished (PG-SGA B) and those well-nourished (PG-SGA A). Statistically significant differences were found in our study between the average serum albumin and transferrin levels in well-nourished (PG-SGA A) and moderately and severely undernourished patients (PG-SGA B+C)<sup>20,21,24</sup>. An association was found, in our study, between the nutritional status assessment using the PG-SGA and the serum albumin and transferrin levels in cancer patients subject to prolonged tube feeding. Although in many clinical settings serum albumin and transferrin levels may reflect inflammatory status, the close relation between the PG-SGA and the serum proteins suggests that low albumin and transferrin are biomarkers of malnutrition in our head or neck cancer patients<sup>2,11,12,14</sup>.

## Conclusions

In our experience with PEG fed head or neck cancer patients, PG-SGA was a practicable tool for nutritional status evaluation, even in patients with impaired speaking skills. PG-SGA was a useful tool in classifying most (25/42) of the patients as PG-SGA B or C, with moderate/severe malnutrition. Scored-PG-SGA rated 41 out of 42 with scores  $\geq 2$ , thus identifying the need for nutritional or pharmacological intervention. Scored-PG-SGA should be systematically included in the evaluation of head or neck cancer PEG fed patients, even in those with speech difficulties. Although cancer patients may have low grade systemic inflammation, in our patients, serum albumin and transferrin showed a relation with PG-SGA and should be considered as nutritional biomarkers.

## References

1. Grilo A, Santos CA, Fonseca J. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutritional palliation of upper esophageal

- cancer unsuitable for esophageal stenting. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (3): 227-31.
2. Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature. *Ann Nutr Metab* 2011; 59 (2-4): 96-106.
3. Gómez Candela C, Olivar Roldán J, García M, Marín M, Madero R, Pérez-Portabella C et al. [Assessment of a malnutrition screening tool in cancer patients]. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 400-5.
4. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (8): 443-50.
5. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 245-59.
6. Kubrak C, Olson K, Jha N, Jensen L, McCargar L, Seikaly H et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck* 2010; 32 (3): 290-300.
7. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18 (7): 837-45.
8. Jeffery E, Sherriff J, Langdon C. A clinical audit of the nutritional status and need for nutrition support amongst head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Australas Med J* 2012; 5 (1): 8-13.
9. Pereira M, Santos C, Fonseca J. Body Mass Index estimation on Gastrostomy Patients using the Mid Upper Arm Circumference. *J Aging Res Clin Practice* 2012; 1 (3): 252-5.
10. Fonseca J, Santos CA. [Clinical anatomy: anthropometry for nutritional assessment of 367 adults who underwent endoscopic gastrostomy]. *Acta Med Port* 2013; 26 (3): 212-8.
11. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104 (8): 1258-64.
12. Duguet A, Bachmann P, Lallemand Y, Blanc-Vincent MP, FNCLCC. Summary report of the Standards, Options and Recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer (1999). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl. 1): S92-7.
13. Guerra LT, Rosa AR, Romani RF, Gurski RR, Schirmer CC, Krueel CD. Serum transferrin and serum prealbumin as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 241-2.
14. Ellegård LH, Bosaeus IG. Biochemical indices to evaluate nutritional support for malignant disease. *Clin Chim Acta* 2008; 390 (1-2): 23-7.
15. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. [Nutritional assessment for cancer patient]. *Nutr Hosp* 2012; 27 (2): 516-23.
16. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (8): 779-85.
17. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (1 Suppl.): S15-9.
18. Kim JY, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Son KH et al. Development and validation of a nutrition screening tool for hospitalized cancer patients. *Clin Nutr* 2011; 30 (6): 724-9.
19. Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy ST, Beale P et al. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr Cancer* 2005; 53 (1): 51-6.
20. Cid Conde L, Fernández López T, Neira Blanco P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ, Gómez Lorenzo FF. [Hyponutrition prevalence among patients with digestive neoplasm before surgery]. *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 46-53.
21. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (5): 642-6.
22. Laky B, Janda M, Cleghorn G, Obermair A. Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (6): 1678-85.
23. Li R, Wu J, Ma M, Pei J, Song Y, Zhang X et al. Comparison of PG-SGA, SGA and body-composition measurement in detecting malnutrition among newly diagnosed lung cancer patients in stage IIIB/IV and benign conditions. *Med Oncol* 2011; 28 (3): 689-96.
24. Persson C, Sjöden PO, Glimelius B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. *Clin Nutr* 1999; 18 (2): 71-7.
25. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24 (5): 801-14.
26. Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34 (6): 517-20.
27. Acuña K, Cruz T. [Nutritional assessment of adults and elderly and the nutritional status of the Brazilian population]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48 (3): 345-61.
28. Salvino RM, Dechicco RS, Seidner DL. Perioperative nutrition support: who and how. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (4): 345-51.
29. Arribas L, Hurtós L, Milà R, Fort E, Peiró I. [Predict factors associated with malnutrition from patient generated subjective global assessment (pg-sga) in head and neck cancer patients]. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 155-62.
30. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Critical weight loss in head and neck cancer—prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Support Care Cancer* 2007; 15 (9): 1045-50.
31. Hopkinson JB, Wright DN, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32 (4): 322-31.
32. Khalid U, Spiro A, Baldwin C, Sharma B, McGough C, Norman AR et al. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer* 2007; 15 (1): 39-46.
33. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000; 190 (5): 562-72; discussion 72-3.
34. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl. 2): S35-8.
35. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29 (2): 154-9.



Original / Valoración nutricional

## Efecto de la intervención nutricional temprana en el resultado clínico de pacientes en riesgo nutricional

Susana Montoya Montoya<sup>1</sup> y Nora Elena Múnera García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín. Colombia. <sup>2</sup>Escuela de Nutrición y dietética. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

### Resumen

**Introducción:** La desnutrición hospitalaria es un proceso multicausal y de alta prevalencia. La intervención nutricional en una etapa temprana mejora el pronóstico de los pacientes afectados.

**Objetivo:** Comparar el efecto de una intervención nutricional temprana con el de una atención de rutina, sobre el resultado clínico, en pacientes con riesgo nutricional, detectados con la herramienta de cribado *Nutritional Risk Screening NRS 2002*, que ingresan a una institución de salud de alta complejidad.

**Materiales y métodos:** Estudio cuasi experimental. Se evaluó en las primeras 48 horas de admisión a 891 pacientes, de los cuales 247 estaban en riesgo nutricional, 116 constituyeron el grupo con atención de rutina y 54 el grupo intervenido. Se evaluaron las complicaciones, días de estancia hospitalaria, pérdida de peso, cambio de índice de masa corporal y adecuación proteico-calórica.

**Resultados:** Los pacientes intervenidos presentaron mayor consumo calórico ( $1617 \pm 444,5$  vs  $1366 \pm 467,1$  kilocalorías,  $p = 0,002$ ) y proteico ( $1,2 \pm 0,2$  vs  $0,9 \pm 0,3$  g,  $p = 0,000$ ), una ganancia de peso promedio de  $0,7\%$  vs una pérdida de  $2,3\%$  ( $p = 0,000$ ), una proporción de complicaciones moderadas del  $8,2\%$  vs  $25,2\%$  ( $p = 0,012$ ) y una reducción del tiempo de estancia hospitalaria de 2,2 días ( $p = 0,138$ ), en comparación con el grupo con atención de rutina.

**Conclusión:** La intervención nutricional temprana en los pacientes en riesgo nutricional, disminuyó la proporción de complicaciones moderadas, mejoró la adecuación de energía, proteína y la evolución nutricional en términos de ganancia de peso y cambio de IMC. Los días de estancia no mostraron diferencias significativas.

(Nutr Hosp. 2014;29:427-436)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7060

Palabras clave: Desnutrición intrahospitalaria. Cribado nutricional. Intervención nutricional. Complicaciones. Ingesta de alimentos.

### EFFECT OF EARLY NUTRITIONAL INTERVENTION IN THE AOUTCOME OF PATIENTS AT RISK CLINICAL NUTRITION

#### Abstract

**Introduction:** Hospital malnutrition is a multi-causal process and high prevalence. Nutritional intervention at an early stage improves prognosis of affected patients.

**Objective:** To compare the effect of early nutritional intervention with a routine care on clinical outcome in patients with detected nutritional risk screening tool NRS Nutritional Risk Screening 2002, entering an institution of complex health.

**Materials and Methods:** A quasi-experimental study. Was assessed in the first 48 hours of admission to 891 patients, of whom 247 were at nutritional risk, 116 were the routine care group and 54 the intervention group. We evaluated complications, hospital stay, weight loss, change in body mass index and protein-calorie adequacy.

**Results:** Patients undergoing caloric intake had higher ( $1617 \pm 444.5$  vs  $1366 \pm 467.1$  kcal,  $p = 0.002$ ) and protein ( $1.2 \pm 0.2$  vs  $0.9 \pm 0.3$  g,  $p = 0.000$ ), average weight gain of  $0.7\%$  vs a loss of  $2.3\%$  ( $p = 0.000$ ), a proportion of moderate complications  $8.2\%$  vs  $25.2\%$  ( $p = 0.012$ ) and decreased time hospital stay of 2.2 days ( $p = 0.138$ ) compared with routine care group.

**Conclusion:** Early nutritional intervention in patients at nutritional risk decreased the proportion of moderate complications, improved the adequacy of energy, protein and nutritional evolution in terms of weight gain and change in BMI. The length of stay did not differ significantly.

(Nutr Hosp. 2014;29:427-436)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7060

Key words: Hospital malnutrition. Nutritional screening. Nutritional intervention. Complications. Food intake.

**Correspondencia:** Susana Montoya.  
Hospital Universitario San Vicente Fundación.  
Cll, 64.  
51D-38 Colombia.  
E-mail: susymon86@gmail.com

Recibido: 5-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 21-X-2013.  
Aceptado: 22-X-2013.



## Abreviaturas

NRS-2002: Nutritional Risk Screening NRS 2002.

IMC: Índice de Masa Corporal.

ELAN: Estudio Latinoamericano de Nutrición.

JCAHO: la Comisión Conjunta de Acreditación de Hospitales.

EuroOOPS: Estudio internacional multicentrico para la implementación del riesgo nutricional y evaluación de las condiciones clínicas.

FELANPE: Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral.

FA: los factores de actividad.

FE: Factor de estrés.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral.

CIE-10: Código Internacional de Enfermedades.

## Introducción

La desnutrición hospitalaria es un proceso de deterioro orgánico multicausal que continúa siendo un problema importante en el cuidado de la salud, subestimado, no reconocido ni tratado oportunamente<sup>1</sup>. Su etiología está relacionada con la enfermedad de base, incremento en la demanda de nutrientes<sup>2</sup>, los tratamientos farmacológicos que generan anorexia o dificultad para alimentarse<sup>3</sup>, la suspensión de la ingesta y la prescripción de dietas restrictivas por causas no justificadas, entre otras<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la falta de identificación de la desnutrición preexistente o del riesgo de desarrollarla y la carencia de una intervención precoz, son los determinantes más importantes. Lo anterior genera resultados clínicos adversos: respuesta débil al tratamiento, mayor tasa de infecciones y de complicaciones, pérdida creciente de masa muscular, alteración en la cicatrización de heridas, mayor tiempo de estancia hospitalaria, aumento de morbi-mortalidad, modificación de la calidad de vida, mayores costos hospitalarios y reingresos<sup>3,6</sup>.

A nivel mundial, del 19% al 80% de los pacientes están desnutridos en el momento de la admisión al hospital<sup>1</sup> y una gran parte de estos agravan su condición en el curso de la hospitalización, de tal forma que hasta el 75% pueden perder peso<sup>7,8</sup>. Mientras en Australia la prevalencia de desnutrición hospitalaria es del 23 al 42%, solo del 7 al 15% de los pacientes son referidos a un profesional en nutrición<sup>9</sup>; en América Latina, el 50,2% de los pacientes hospitalizados presentan desnutrición, según el estudio ELAN y solo el 8,8% recibieron atención nutricional<sup>10</sup>. En el caso particular de Colombia, se alcanzan cifras de desnutrición entre el 60 y 70%<sup>11</sup>. En la ciudad de Medellín, en un centro de alta complejidad, el 64,1% de los pacientes adultos hospitalizados tenían algún grado de desnutrición y solo el 18,5% fueron remitidos al servicio de nutrición. En los mayores de 65 años las cifras de desnutrición alcanzaron un 76,2%<sup>11</sup>.

Un estudio europeo multicéntrico que tenía como objetivo demostrar la asociación entre el riesgo nutricional y el resultado clínico, mostró que de los 5.051 pacientes evaluados por la herramienta de cribado NRS-2002, el 32,6% tenían riesgo nutricional y estos presentaron mayor proporción de complicaciones (30,6% vs 11,3%), mayor mortalidad (24% vs 10%) y aumento de estancia hospitalaria (9 vs 6 días) respecto al grupo sin riesgo nutricional ( $p = 0,001$ )<sup>12</sup>. Un estudio de intervención realizado en Alemania en 132 pacientes en riesgo nutricional, que tenía como objetivo desarrollar y evaluar un manejo para mejorar la atención nutricional de los pacientes desnutridos en el hospital, identificados por el NRS-2002, muestra que los pacientes que recibieron la intervención mantuvieron su peso corporal ( $p = 0,008$ ), y presentaron un 6% de complicaciones en comparación al 20% del grupo con atención estándar ( $p = 0,033$ )<sup>13</sup>. Por tanto, identificar e intervenir tempranamente esta condición son estrategias adecuadas para optimizar el resultado clínico.

La Comisión Conjunta de Acreditación de Hospitales (JCAHO) desde 1996 establece que los pacientes en riesgo o con problemas nutricionales deben remitirse para una evaluación nutricional más completa y además deben ser incluidos en programas de seguimiento nutricional<sup>14</sup>. En Colombia el decreto 1011 de 2006, que establece el sistema obligatorio de garantía de calidad, hace énfasis en la realización de todas las acciones, que permitan mejorar los resultados de la atención en salud, donde los servicios de nutrición deben participar activamente. Por lo anterior, se recomiendan diseñar protocolos de manejo nutricional que permitan identificar, diagnosticar y tratar oportunamente la desnutrición hospitalaria.

No obstante, a pesar de que el mayor éxito del soporte nutricional radica en su aplicación precoz, a nivel internacional se ha estimado que la evaluación nutricional temprana no llega al 10% de los pacientes, aún en los hospitales que cuentan con Unidades de Nutrición<sup>15</sup>. Es muy frecuente que no se consulte a los expertos en nutrición o se haga tardíamente. Además al 50% de los pacientes no se les hace ningún estudio anamnéstico, exploratorio ni analítico que permita analizar su situación nutricional<sup>15</sup>.

En Colombia no se encontraron estudios al respecto. Adicionalmente en muchas instituciones no se cuenta con una herramienta de cribado para la identificación del riesgo nutricional, siendo ésta una estrategia básica para focalizar las intervenciones, generando en muchos casos por parte del personal médico omisión o interconsultas tardías al profesional de nutrición.

La literatura a nivel mundial respalda el inicio del tratamiento de pacientes subnutridos en una etapa temprana de la hospitalización, convirtiéndose en una estrategia para optimizar el resultado clínico de estos pacientes y ofrecer calidad en la atención cuyo valor agregado es costo-efectivo<sup>16</sup>. Por tanto, en el presente estudio se propuso comparar el efecto de una intervención nutricional temprana y continua con el de una atención de rutina sobre el resultado clínico relaciona-



do con las complicaciones, días de estancia hospitalaria, evolución nutricional, y la ingesta calórico proteica, en pacientes con riesgo nutricional.

## **Materiales y métodos**

### *Tipo y ámbito del estudio*

Se realizó un estudio cuasiexperimental prospectivo (sin asignación aleatoria) en un hospital de alta complejidad en la ciudad de Medellín (Colombia), en el período comprendido entre marzo y octubre de 2012. Las fuentes de información fueron los pacientes y la historia clínica. El protocolo fue diseñado siguiendo la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, que establece las condiciones para la realización de investigación en seres humanos en el país y fue aprobado previamente por el comité de ética de investigación de la institución.

### *Población*

Los pacientes elegidos fueron todos aquellos individuos mayores de 18 años, de especialidades médicas y quirúrgicas, hospitalizados en el periodo de estudio, clasificados en riesgo nutricional (puntuación  $\geq 3$ ) con la herramienta de cribado nutricional NRS-2002, con una estancia hospitalaria mayor a cinco días y que aceptaran participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, las mujeres embarazadas, pacientes inconscientes y con alteración del lenguaje.

### *Tamaño de muestra*

Para hallar el tamaño muestral se revisaron los reportes de la literatura sobre la presencia de complicaciones en relación con el estado nutricional y tipo de atención nutricional. Según Baltimore y Beijing en pacientes con riesgo nutricional ( $n = 212$ ) la proporción de complicaciones en el grupo con apoyo nutricional fue de 20,3% vs 28,1%, ( $p = 0,009$ ) del grupo sin apoyo<sup>17</sup>. Por su parte, Starke et al ( $n = 132$ ) reportó en pacientes en riesgo nutricional, una proporción de complicaciones de 6% en los pacientes intervenidos frente a 20% del grupo con atención hospitalaria estándar<sup>13</sup>. El estudio EuroOOPS ( $n = 5051$ ) mostró en la atención estándar, que los pacientes en riesgo nutricional, presentaron mayor proporción de complicaciones (30,6% vs 11,3%) que el grupo sin riesgo<sup>12</sup>.

Teniendo en consideración los hallazgos previos<sup>12,13,17</sup>, el tamaño muestral se calculó considerando una proporción de complicaciones de 30% en pacientes con riesgo nutricional con atención de rutina y del 10 % para los pacientes sometidos a la intervención temprana. Es decir, nuestra hipótesis a probar es que la intervención (atención nutricional temprana y continua) puede reducir la

proporción de complicaciones durante la estancia hospitalaria al menos en un 20%. El tamaño de muestra se calculó con un poder de 80% y un nivel de confianza del 95%. Igualmente, se determinó una relación de 2:1 entre los grupos (2 pacientes con atención de rutina por cada paciente con intervención), dadas las condiciones relacionadas con la recolección de la muestra en este último grupo, ya que dependía de la interconsulta a nutrición por el médico tratante que debía hacerse en las 24 a 48 horas de ingreso. Se utilizó el software EPIDAT versión 4, con el que se determinó una muestra de 104 pacientes para el grupo con atención de rutina y 52 en el grupo con la intervención temprana.

### *Diseño del estudio*

#### **Grupo 1. Atención de rutina**

Se conformó en el periodo comprendido entre marzo y junio de 2012. Este grupo fue atendido de acuerdo a la práctica estándar, la cual considera la evaluación y seguimiento por el profesional en nutrición solo si el médico tratante la ordena, que en todos los casos se hizo tardíamente ( $>72$  horas) o no se realizó. Este grupo fue observado durante su estancia y se registró su evolución clínica relacionada con las complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, la evolución nutricional en términos de porcentaje de pérdida de peso y cambio del IMC, y la adecuación de su ingesta.

#### **Grupo 2. Intervención temprana (optimizada)**

Se conformó entre julio y octubre de 2012. En este grupo se realizaron modificaciones al proceso de rutina, buscando que la intervención se realizara de manera temprana (24-48 horas) por el profesional en nutrición, con seguimiento y ajuste dietético diario, para optimizar el consumo de alimentos cuando la ingesta fuese insuficiente, con el fin de cubrir metas proteicas calóricas (Fig. 1).

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, el cual fue diferente para cada grupo, donde se notificó el objetivo del estudio y las características del mismo, explicando en cada uno el tipo de atención (atención de rutina o intervención temprana), además de la participación voluntaria y la confidencialidad de la información. En ambos grupos se aplicó la encuesta general y la de consumo de alimentos diaria y se registraron las complicaciones. Todos los investigadores se estandarizaron en la aplicación de las diferentes encuestas para la toma de la información, toma de medidas antropométricas y la aplicación de la NRS-2002.

### *Herramienta de cribado*

Se utilizó como herramienta de cribado la NRS 2002<sup>18</sup>, para detectar la presencia de desnutrición o el riesgo de desarrollarla durante la hospitalización. La puntuación para la clasificación del riesgo nutri-

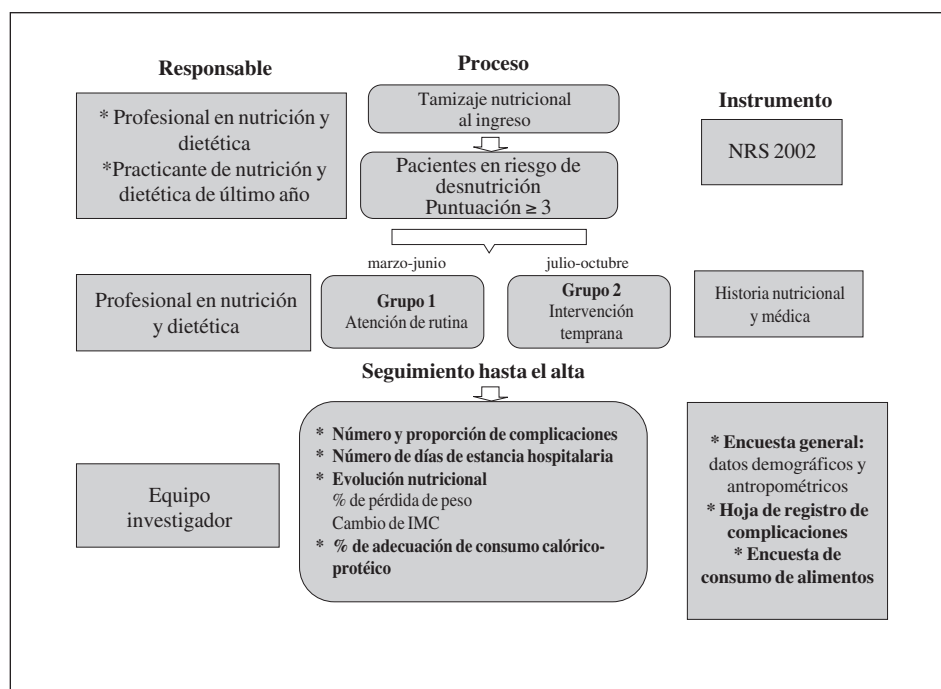


Fig. 1.—Diseño del estudio.

cional se determinó por la suma de los puntajes **A+B+C**; en donde **A** es el compromiso del estado nutricional, **B** es la severidad de la enfermedad y **C** es el factor generado por edad. Una puntuación igual o superior a 3 se calificó como paciente a riesgo nutricional y se derivó a una intervención nutricional especializada inmediata<sup>19</sup>.

#### Desenlaces evaluados

Los desenlaces evaluados fueron: número y proporción de complicaciones, número de días de estancia hospitalaria, evolución nutricional medida a través del cambio de índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de pérdida de peso y adecuación de la ingesta proteico calórica.

#### Complicaciones

Las complicaciones se definieron como los eventos nosocomiales o inesperados, ocurridos al menos cinco días después de la admisión<sup>13</sup>. Estas fueron precisadas por el médico tratante ajeno a la investigación y consignadas en la historia clínica electrónica, considerada como fuente de información. Para su clasificación, se utilizaron los criterios propuestos por Buzby<sup>19</sup> como leves, moderadas y graves.

#### Días de estancia hospitalaria

El tiempo de estancia hospitalaria se calculó basado en las fechas de admisión y egreso del paciente reportadas en la historia clínica electrónica.

#### Evolución nutricional

El peso corporal se midió en todos los pacientes al ingreso y egreso hospitalario, se utilizaron balanzas electrónicas portátiles, con una sensibilidad de 100 g. Para determinar la estatura se empleó la altura de rodilla, para su toma se usó un antropómetro con una sensibilidad de un milímetro<sup>20</sup> y en ambos casos se emplearon las técnicas de uso internacional propuestas por Lohman<sup>21</sup>. Los equipos utilizados cumplieron con todas las normas de calidad establecidas.

La evolución nutricional fue medida en términos de porcentaje de pérdida de peso y cambio de IMC. Para determinar el porcentaje de pérdida de peso intrahospitalario se empleó la fórmula propuesta por Blackburn indicado por la FELANPE (*Federación latinoamericana de nutrición parenteral y enteral*). Por su parte, el cambio del IMC se determinó hallando la diferencia entre el IMC al ingreso y egreso. El IMC se interpretó en términos de reserva de energía corporal insuficiente, adecuada o excesiva<sup>22</sup>.

#### Evaluación de la ingesta

La evaluación de la ingesta se realizó mediante una encuesta de consumo derivada del estudio *Nutrition Day*<sup>23</sup> e incluyó la ilustración de las seis comidas del día y sus componentes. Se mostró diariamente al paciente la gráfica que permitiera identificar cada preparación subdividida en cuatro partes, lo que permitió posteriormente extrapolar el consumo calórico proteico diario, el cual fue promediado al egreso del paciente, de acuerdo a la composición nutricional de las dietas terapéuti-

cas del hospital, para determinar el porcentaje de adecuación de calorías y proteína ingeridas, que se confrontó con los requerimientos individuales. Dichas dietas se analizaron según el programa de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos del año 2012<sup>24</sup> y las etiquetas del soporte nutricional especializado.

La adecuación del consumo energético y proteico promedio del paciente se clasificó según los criterios derivados de la encuesta del estudio *Nutrition Day*<sup>23</sup>.

Las adecuaciones de consumo fueron definidas por los autores así:

- **Exceso** : > 100% de los requerimientos.
- **Cubre sus requerimientos**: 75%-100%.
- **Cubre parcialmente**: 50-74%.
- **No cubre con sus requerimientos**: < 50 %.

El requerimiento energético total se determinó considerando la tasa metabólica basal, según la fórmula de Harris Benedict y los factores de actividad (FA) y de estrés (FE) de cada individuo. Las necesidades proteicas se estimaron de acuerdo a las recomendaciones dadas por la FELANPE<sup>22</sup>. El peso para evaluar el aporte proteico-calórico- fue el peso seco (sin edema), en personas amputadas se ajustó acorde al tipo de amputación.

#### Análisis estadístico

Para describir la población estudiada se utilizaron medidas descriptivas; para las variables cuantitativas

se usó la media, desviación estándar mediana, y rango intercuartílico y para las variables cualitativas, se usó frecuencia relativa. Para determinar el significado estadístico de la asociación entre la intervención y los desenlaces cualitativos se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup>; y para las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann Whitney. En todos los casos se consideró un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

## Resultados

### Características de la población

Inicialmente se evaluaron un total de 891 pacientes con la herramienta de cribado: 247 (28%) estaban en riesgo nutricional, 77 no cumplieron los criterios de inclusión. La muestra final fue conformada por 116 pacientes en el grupo intervenido tempranamente y 54 en el grupo con atención de rutina (Fig. 2).

En el grupo con atención de rutina, el 35% fueron interconsultados al servicio de nutrición en forma tardía.

La edad promedio de los pacientes fue de  $56,9 \pm 21$  años, de los cuales el 55,6 % eran mujeres. El IMC promedio al ingreso fue de  $20,55 \pm 3,83$  kg/m<sup>2</sup>. La gran mayoría pertenecían a estrato socioeconómico 1 y 2 (81,5%) y el tipo de afiliación a la seguridad social predominante fue el subsidiado con 85%. Respecto al nivel educativo, el 24,1 % no reportó ningún grado de escolaridad y el 45,3 % tenían educación básica primaria. Se encontró una prevalencia de desempleo del 62,9%.

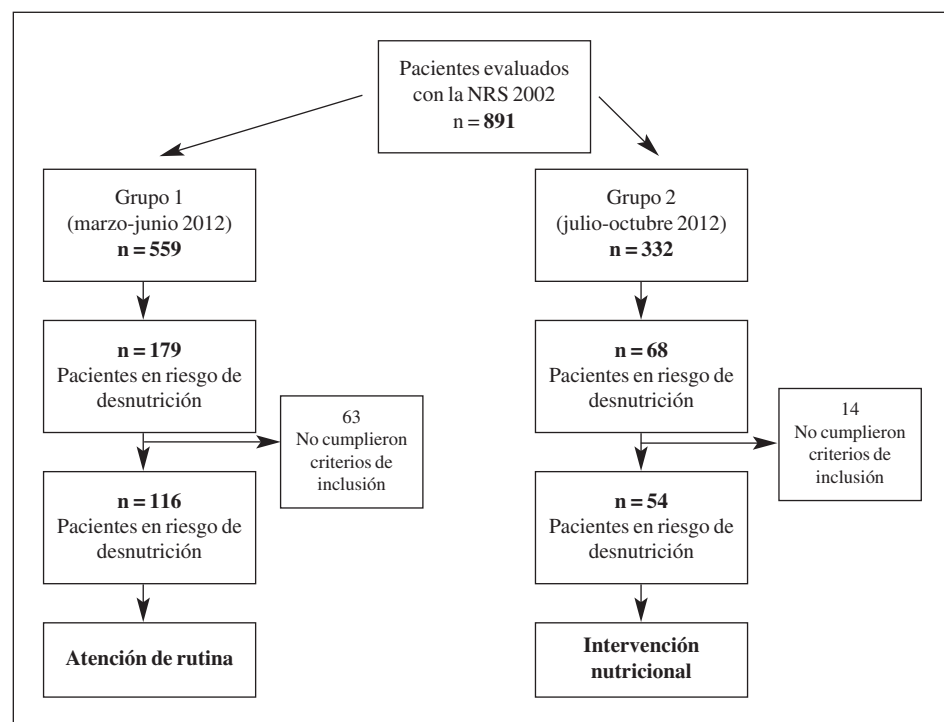


Fig. 2.—Reclutamiento del estudio.

Por tipo de especialidad, las médicas representaron la mayor proporción 60% y 74% en el grupo 1 y 2 respectivamente. Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la tabla I.

### Consumo de alimentos

En la tabla II se describe el promedio de consumo calórico-proteico y su adecuación; se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las variables analizadas y los grupos de estudio ( $p < 0,05$ ). La vía oral con alimentos convencionales (ajustada a requerimientos,

condición clínica, rechazos e intolerancias del paciente) fue la vía de alimentación de elección en ambos grupos, representando el 96% para el grupo con atención y rutina y el 89% para el grupo intervenido. Solo el 1% recibió soporte nutricional enteral especializado en el grupo 1 y 11% en el grupo 2. Los pacientes del grupo intervenido tempranamente presentaron en promedio mayor consumo calórico,  $1617 \pm 444,5$  frente a  $1.365,7 \pm 467,1$  del grupo con atención de rutina ( $p = 0,002$ ), con una diferencia calórica promedio de 252 calorías. En lo referente a las proteínas se observó una diferencia significativa en su consumo, la ingesta promedio, fue de  $1,2 \pm 0,2$ g en el grupo intervenido tempranamente vs

**Tabla I**  
*Características demográficas y estado nutricional de pacientes a la admisión*

| Variables            |                                    | Grupo 1                      |              | Grupo 2                        |             | P       |
|----------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------|---------|
|                      |                                    | Atención de rutina (n = 116) |              | Intervención temprana (n = 54) |             |         |
|                      |                                    | N                            | %            | N                              | %           |         |
| Edad                 | Años cumplidos                     | 116                          | 55.1±20.6    | 54                             | 58.8±21.5   | 0.269*  |
| Género               | Masculino                          | 58                           | 50           | 21                             | 38,9        | 0,176** |
| Estrato              | Habitante de la calle o desplazado | 6                            | 5,2          | 1                              | 1,9         | 0,43**  |
|                      | Estrato 1                          | 57                           | 49,1         | 22                             | 42,3        |         |
|                      | Estrato 2                          | 35                           | 30,2         | 23                             | 44,2        |         |
|                      | Estrato 3                          | 15                           | 12,9         | 5                              | 9,6         |         |
|                      | Estrato 4                          | 1                            | 0,9          | 1                              | 1,9         |         |
|                      | Estrato 5                          | 2                            | 1,7          | 0                              | 0           |         |
|                      | Estrato 6                          | 0                            | 0            | 0                              | 0           |         |
| Escolaridad          | Ninguno                            | 29                           | 25           | 12                             | 22,2        | 0,15**  |
|                      | Primaria                           | 47                           | 40,5         | 30                             | 55,6        |         |
|                      | Secundaria                         | 26                           | 22,4         | 8                              | 14,8        |         |
|                      | Técnica                            | 8                            | 6,9          | 1                              | 1,9         |         |
|                      | Pregrado                           | 6                            | 5,2          | 0                              | 0           |         |
|                      | Posgrado                           | 0                            | 0            | 3                              | 5,6         |         |
| Ocupación            | Empleado                           | 11                           | 9,5          | 4                              | 7,4         | 0,005** |
|                      | Independiente                      | 39                           | 33,6         | 6                              | 11,1        |         |
|                      | Desempleado                        | 63                           | 54,3         | 44                             | 81,5        |         |
|                      | Jubilado                           | 3                            | 2,6          | 0                              | 0           |         |
| Estado civil         | Soltero                            | 48                           | 41,7         | 20                             | 37          | 0,129** |
|                      | Casado                             | 24                           | 20,9         | 13                             | 24,1        |         |
|                      | Unión libre                        | 20                           | 17,4         | 3                              | 5,6         |         |
|                      | Divorciado                         | 6                            | 5,2          | 6                              | 11,1        |         |
|                      | Viudo                              | 17                           | 14,8         | 12                             | 22,2        |         |
| Tipo de afiliación   | Contributivo                       | 19                           | 16,5         | 6                              | 11,5        | 0,403** |
|                      | Subsidiado                         | 96                           | 83,5         | 46                             | 88,5        |         |
| Tipo de Especialidad | Médica                             | 69                           | 60           | 40                             | 74          | 0,065** |
|                      | Quirúrgica                         | 47                           | 40           | 14                             | 26          |         |
| IMC                  |                                    | 116                          | 20,64 ± 3,81 | 54                             | 20,35 ± 3,9 | 0,996*  |

\*Prueba U de Mann Whitney.

\*\*Prueba de Chi Cuadrado.

**Tabla II**  
Adecuación de la ingesta calórica y proteica de pacientes hospitalizados en riesgo nutricional, en relación a sus requerimientos

|                                   |          | Grupo 1 (n = 116)  |                   | Grupo 2 (54)          |                     |          |
|-----------------------------------|----------|--------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|----------|
|                                   |          | Atención de rutina |                   | Intervención temprana |                     |          |
| Variables                         |          | N                  | %                 | N                     | %                   | P        |
| Clasificación adecuación calórica | < 50     | 25                 | 21,90%            | 1                     | 1,90%               | 0,000*** |
|                                   | 50 a 74  | 37                 | 32,50%            | 5                     | 9,30%               |          |
|                                   | 75 a 100 | 35                 | 30,70%            | 38                    | 70,40%              |          |
|                                   | > 100    | 17                 | 14,90%            | 10                    | 18,50%              |          |
| Clasificación adecuación protéica | < 50     | 17                 | 14,70%            | 1                     | 1,90%               | 0,000**  |
|                                   | 50 a 74  | 39                 | 33,60%            | 4                     | 7,40%               |          |
|                                   | 75 a 100 | 46                 | 39,70%            | 43                    | 79,60%              |          |
|                                   | > 100    | 14                 | 12,10%            | 6                     | 11,10%              |          |
|                                   |          | X±SD               | Mediana(RQ)       | X±SD                  | Mediana(RQ)         |          |
| Promedio de consumo calórico      |          | 1366 ± 467         | 1353(1441,5;1709) | 1617 ± 444,5          | 1682(1200,0;1982,0) | 0,002*   |
| Promedio de consumo protéico      |          | 0,9 ± 0,3          | 1.0(0,7;1.2)      | 1,2 ± 0,2             | 1,2 (1,0;1,3)       | 0,000*   |

\*Prueba U de Mann Whitney. \*\*Prueba de Chi Cuadrado. Mediana (RQ): Mediana y rango intercuartilico.

0,9 ± 0,3 g del grupo con atención de rutina (p = 0,000). El 70,4% de los pacientes intervenidos tempranamente, cubrieron su adecuación calórica (75-100%) y el 79,6% su adecuación proteica (75-100%) y en el grupo con atención de rutina solo el 30,7% y 39,7% respectivamente (p = 0,000). Por su parte, en este último grupo, predomina la inadecuación por déficit tanto para el consumo calórico 54,4% como el proteico 48,3%; en el grupo intervenido las inadecuaciones fueron menores,

exceptuando la inadecuación por exceso (>100%) que representó 14,9% en el grupo con atención de rutina vs 18,5% para el grupo intervenido.

#### Desenlaces evaluados

La tabla III describe el promedio de días de estancia hospitalaria, la evolución nutricional medida a través

**Tabla III**  
Días de estancia hospitalaria, evolución nutricional y complicaciones

|                                         | Grupo 1 (116)<br>(Atención de rutina) |                 | Grupo 2 (54)<br>(Intervención temprana) |               | p       |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|---------------|---------|
|                                         | X ± SD                                | Mediana (RQ)    | X ± SD                                  | Mediana (RQ)  |         |
| Número de días de estancia hospitalaria | 14,1±10,1                             | 10,5(7,5;18,5)  | 11,9±8,3                                | 8,5(6,0;16,0) | 0,138*  |
| <b>Evolución nutricional</b>            |                                       |                 |                                         |               |         |
| % de pérdida de peso intrahospitalario  | -2,3±3,5                              | -1,5(-0,4;-3,5) | 0,7±3,6                                 | 0,1(-1,4;0,3) | 0,000*  |
| Cambio de IMC                           | -0,5±0,7                              | -0,3(-0,7;-0,1) | 0,7±1,1                                 | 0,1(-0,2;0,4) | 0,000*  |
| <b>Complicaciones</b>                   |                                       |                 |                                         |               |         |
| Número de complicaciones totales        | 1,0±1,5                               | 0,5(0,0;1,5)    | 0,6±0,9                                 | 0,0(0,0;1,0)  | 0,086*  |
| Proporción de complicaciones            | %                                     |                 | %                                       |               |         |
| Leves                                   | 21,80%                                |                 | 14,30%                                  |               | 0,301** |
| Moderadas                               | 25,20%                                |                 | 8,20%                                   |               | 0,007** |
| Graves                                  | 16,00%                                |                 | 14,30%                                  |               | 0,795** |

\*Prueba U de Mann Whitney.

\*\* Chi cuadrado.

X±SD: Promedio y desviación estándar.

Mediana (RQ): Mediana y rango intercuartilico.



del cambio de IMC y %de pérdida de peso, la presencia y número de complicaciones de los dos grupos.

Se encontró una mayor estancia hospitalaria en el grupo con atención de rutina, con una diferencia promedio de 2,2 días aunque sin diferencia significativa ( $p = 0,138$ ). Este mismo grupo presentó en promedio una pérdida de peso de 2,3%, mientras que el grupo intervenido tempranamente, mostró una ganancia de peso promedio de 0,7%, diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), adicionalmente la intervención mostró un incremento en el IMC  $0,7 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$ , mientras el grupo con atención de rutina registro una pérdida de  $0,5 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,000$ ). Aunque los pacientes con intervención temprana, mostraron una tendencia a tener un menor número de complicaciones  $0,6 \pm 0,9$  vs  $1,0 \pm 1,5$  ( $p = 0,086$ ) y un menor presencia de complicación por cualquier causa 43.1% vs 35.2% ( $p = 0,328$ ) que los pacientes con atención de rutina, estas diferencias no fueron significativas; sin embargo se observó una reducción en la proporción de complicaciones moderadas en el grupo intervenido tempranamente, en aproximadamente 17% (8.2% vs 25.2%) en comparación con el grupo con atención de rutina ( $p = 0,007$ ).

## Discusión

La identificación en la práctica clínica de los pacientes con riesgo nutricional susceptibles de sufrir complicaciones de su enfermedad o de su tratamiento y que pueden beneficiarse de una intervención nutricional temprana es fundamental, dadas las consecuencias adversas para los pacientes<sup>3,25</sup>.

En el presente estudio, la intervención nutricional mostró una reducción de complicaciones moderadas, consecuente con los resultados de la investigación de Starke et al, el cual mostró una proporción de complicaciones de 6% en los pacientes intervenidos frente a 20% del grupo con atención estándar ( $p = 0,035$ ). Las complicaciones reportadas en dicha investigación, fueron en su mayoría clasificables como las complicaciones moderadas de este estudio<sup>13</sup>. Lo anterior, permite respaldar nuestro planteamiento, según el cual la intervención temprana y continua en pacientes hospitalizados en riesgo nutricional puede reducir la proporción de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Por su parte, una reducción de proporción de complicaciones similar fue reportada en el estudio EuroOOPS<sup>12</sup> en los pacientes sin riesgo nutricional que recibieron la atención hospitalaria estándar, lo que sugiere que tanto el apoyo nutricional como la ausencia de riesgo nutricional pueden incidir favorablemente en el resultado clínico de los pacientes hospitalizados.

La literatura reporta que el deterioro nutricional lleva a una serie de alteraciones en la composición corporal y afecta de manera adversa la función de todos los órganos y sistemas entre ellas la función muscular, respiratoria, gastrointestinal, cardíaca, renal, inmune y la

cicatrización de heridas<sup>26,27</sup>, incidiendo en la aparición de complicaciones en los pacientes hospitalizados y son en gran parte las complicaciones que se han clasificado como moderadas en este estudio, las que se observan más relacionadas con el riesgo nutricional.

Aunque son pocos los estudios que evidencian la asociación entre el efecto de las intervenciones en la duración de la estancia hospitalaria, si se ha reportado la desnutrición como un factor predisponente al aumento de la estancia hospitalaria, bien sea la desnutrición preexistente o la adquirida durante la hospitalización. Respecto a lo anterior, se observa en un reporte de una organización de proveedores de servicios de salud en Estados Unidos, que los pacientes con alto riesgo de malnutrición a quienes se les brindo evaluación nutricional, exhibieron un tiempo de estancia hospitalaria 24% más corto, en comparación a los no evaluados<sup>28</sup>. En contraste, el estudio de Johansen et al reporta que la estancia hospitalaria promedio no difirió entre los grupos ( $9,9 \pm 0,8$  días en el grupo con intervención vs  $9,2 \pm 0,8$  días con el grupo control)<sup>29</sup>. Por su parte el estudio de Starke muestra una estancia hospitalaria de  $18,6 \pm 17,1$  vs  $17,0 \pm 10,4$  días ( $p = 0,913$ ) en los mismos grupos<sup>13</sup>; lo que coincide con la presente investigación, donde si bien el tiempo de estancia hospitalaria es menor en el grupo intervenido, este hallazgo no fue significativo.

Los estudios reportan que la enfermedad subyacente y la no intervención nutricional, entre otros pueden agravar el estado nutricional reflejado en una pérdida de peso que puede afectar hasta un 80% de los individuos hospitalizados<sup>8,30</sup>. La intervención nutricional en este estudio, mostró ser efectiva para mejorar el estado nutricional de los pacientes en riesgo, reflejado en el mantenimiento o aumento de su peso corporal, esto coincide con un estudio realizado en Alemania donde los pacientes intervenidos mantuvieron su peso corporal en comparación con los pacientes del grupo control ( $p = 0,008$ )<sup>13</sup>.

Lo anterior pudo haberse relacionado con la mejoría en el consumo de alimentos por parte de los pacientes intervenidos. Johansen et al en su estudio de intervención, mostró una adecuación de la ingesta calórico-proteica de 75%, en el 62% de los pacientes intervenidos, en comparación con una adecuación del 36% de los pacientes del grupo control. ( $p < 0,005$ )<sup>29</sup>. El estudio de Starke et al reportó que el consumo de energía (1553 kcal vs 1115 kcal,  $p < 0,001$ ) y el consumo de proteínas (65,4 g vs 43,9 g,  $p < 0,001$ ), fue mayor en los pacientes intervenidos<sup>13</sup>. En contraste, la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral AANEP que evaluó el consumo de alimentos en pacientes hospitalizados sin intervención nutricional, mostró un 32,2% de inadecuación de ingesta calórica ( $< 75\%$ ), siendo las principales causas la hiporexia (22,6 %) y los chequeos médicos en el momento de la comida (20,8%)<sup>31</sup>. Otro estudio Danés, en pacientes con riesgo nutricional, reportó que sólo el 25% consumió una cantidad adecuada de energía y proteína<sup>32</sup>.

Además, es importante mencionar la inadecuación calórico-proteica por exceso presentada en ambos gru-

pos de pacientes, la cual posiblemente se explica por el consumo de alimentos extra-institucionales y el suministro de patrones estándar que sobreestimaban los requerimientos para el caso de los pacientes con atención de rutina, lo que evidencia aún más la importancia de la intervención nutricional temprana.

La prevalencia de riesgo nutricional de los pacientes evaluados en el periodo de estudio, permite corroborar la problemática persistente en el ámbito hospitalario<sup>35</sup>, similar a los reportes en el contexto nacional, latinoamericano y mundial, donde las prevalencias oscilan entre el 20% y el 60%<sup>7,10-12,30,33,34</sup>. Además se evidencia una vulnerabilidad mayor en la población atendida, expresada en las altas cifras de desempleo, nivel educativo y estrato socioeconómico bajos y escenarios de indigencia y desplazamiento, condiciones que afectan aún más su estado nutricional en el momento de admisión al hospital, y se observa un bajo porcentaje de remisiones al servicio de nutrición en el grupo de atención de rutina, y estas se realizaron en forma tardía, lo que evidencia la importancia de la implementación de una herramienta de cribado para la identificación de pacientes con desnutrición preexistente o riesgo nutricional que puedan beneficiarse de una intervención precoz.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, encontramos que el método para la valoración de la ingesta elegido, aunque es útil para detectar pacientes con bajo consumo quienes se benefician de la intervención, continúa teniendo algún grado de subjetividad, por la capacidad reducida que pueden presentar los pacientes para recordar su consumo del día previo y precisar la cantidad. Para mejorar la precisión del dato en este sentido, lo ideal es el pesaje directo de alimentos suministrados y sobras, en este estudio la situación se intentó corregir mediante encuestas de consumo diarias durante todo el periodo de estancia hospitalaria.

## Recomendaciones

Se observa la importancia de implementación de herramientas de detección de riesgo nutricional en los hospitales, como estrategia para focalizar las intervenciones de manera temprana y así mejorar el estado nutricional y resultado clínico de los pacientes que ingresan a la institución.

En conclusión, los resultados confirman la importancia de la intervención nutricional temprana y el seguimiento en los pacientes con riesgo nutricional para disminuir la proporción de complicaciones moderadas, mejorar la adecuación de la ingesta de energía, y proteína y la evolución nutricional términos de ganancia de peso y cambio positivo de IMC.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en el presente trabajo.

## Agradecimientos

Agradecemos al estadístico Alejandro Estrada Restrepo, la Dra Yuli Agudelo Berruecos, al Dr Fabian Jaimes B por su ayuda en el análisis estadístico y la revisión del presente manuscrito y a los estudiantes de Nutrición y Dietética Andrés Felipe Llano Loaiza y Kelly Vanessa Vanegas Acosta por su entrega incondicional y compromiso en la recolección de la información.

## Referencias

1. Waitzberg D, Ravacci G, Raslan M. Desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2011; 27: 254-64.
2. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 275-83.
3. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
4. Jeejeebhoy KN. Hospital malnutrition: is a disease or lack of food? *Clin Nutr* 2003; 22: 219-20.
5. Meier R, Stratton R. Basic concepts in nutrition: epidemiology of malnutrition. *Eur e-J Clin Nutr Metab* 2008; 3: e167-e70.
6. Barker L, Gout B, Crowe T. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 514-27.
7. Planas Vila M, Alvarez Hernández J, García de Lorenzo A. The burden of hospital malnutrition in Spain: methods and development of the PRED y CES(R) study. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1020-4.
8. Loser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 911-7.
9. Lazarus C, Hamlyn J. Prevalence and documentation of malnutrition in hospitals: A case study in a large private hospital setting. *Nutr Diet* 2005; 62: 41-7.
10. Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19: 823-5.
11. Giraldo NA, Múnera NE, Marrugo V, Piñeres L. Prevalencia de malnutrición y evaluación de la prescripción dietética en pacientes adultos hospitalizados en una institución pública de alta complejidad. *Perspect Nutr Humana* 2007; 9: 37-47.
12. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27: 340-9.
13. Starke J, Schneider H, Altheil B, Stehle P, Meier R. Short-term individual nutritional care as part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients. *Clin Nutr* 2010; 30: 194-201.
14. Joint Commission International. Estándares para la acreditación de hospitales. 4 ed. 2011. [citado octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/dirmedica/almacen/calidad/JCI%204aEdicionEstandaresHospitales2011.pdf>.
15. Ulibarri J. Proyecto para la prevención, detección precoz y control de la desnutrición. En: García de Lorenzo P, García Luna P, Marsé M, editors. El libro blanco de la desnutrición clínica en España. Madrid: Acción Médica; 2004. p. 89.
16. Kruijenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1082-9.
17. Jiel B, Jiang Z, Nolan T y cols. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: A multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition* 2010; 26: 1088-93.
18. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-6.

19. Buzby GP, Linda S, Knox LS, Crosby LO, Eisenberg JM, Haakenson CA y cols. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 366-81.
20. Restrepo MT, Quintero D, Martínez MM, Gómez AM, eds. Técnica para la toma de medidas antropométricas. 3 ed. Medellín: Centro de Atención Nutricional; 2006.
21. Lohman TG. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Ill; Human Kinetics; 1991.
22. Márquez HA, Prado RA, eds. Nutrición enteral y parenteral. México: Felanpe; 2007.
23. Schindler K, Pernicka E, Laviano A. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21.007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional nutrition survey. *Clin Nutr* 2010; 29: 552-9.
24. Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Lista de intercambio de alimentos. [citado noviembre de 2011]. Disponible en: [www.usda.gov/](http://www.usda.gov/).
25. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 8: 514-27.
26. Kubrak C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. *Int J Nurs Stud* 2007; 44: 1036-54.
27. Holmes S. The effects of undernutrition in hospitalized patients. *Nurs Stand* 2007; 22: 35-8.
28. Smith P, Smith A, Toan B: Nutritional Care Cuts Private -Pay Hospital Days. Chicago, IL: Nutricional Care Management institute, 1989.
29. Johansen N. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk. *Clin Nutr* 2004; 23: 539-50.
30. Valero MA, Díez L, El Kadaoui N, Jimenez AE, Rodriguez H, Leon M. ¿Son las herramientas recomendadas por la ASPEN y la ESPEN equiparables en la valoración del estado nutricional? *Nutr Hosp* 2005; 20: 259-67.
31. Delfante A, Baldomero V, Rodota L, Qvarnström P, Perman M. Adecuación de la ingesta calórica en pacientes hospitalizados. *RNC* 2007; 16: 99-105.
32. Kondrup J, Johansen N, Plum LM. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002; 21: 461-8.
33. Imoberdorf R, Meier R, Krebs P. Prevalence of undernutrition on admission to Swiss hospitals. *Clin Nutr* 2010; 29: 38-41.
34. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17: 573-80.



## Otros

# The reality of the surgical fasting time in the era of the ERAS protocol

Talita Cestonaro<sup>1</sup>, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker<sup>2</sup>, Rubia Daniela Thieme<sup>3</sup>, João Neto Cardoso<sup>4</sup> and Antônio Carlos Ligocki Campos<sup>5</sup>

<sup>1,3</sup>MS estudiantes en el Programa de Posgrado en Seguridad Alimentaria de la Universidad Federal de Paraná. <sup>2</sup>Profesora Vice Coordinadora del Programa de Posgrado en Seguridad Alimentaria de la Universidad Federal de Paraná. <sup>4</sup>MS estudiante en Ingeniería de Producción de la Universidad Federal de Paraná. <sup>5</sup>Profesor doctor y cirujano coordinador del Programa de Posgrado en Clínica Quirúrgica de la Universidad Federal de Paraná (UFPR). Brazil.

## Abstract

Multimodal protocols to optimize perioperative care and to accelerate postoperative recovery include abbreviated pre-and postoperative fasting. The aim of this study was to investigate the pre and postoperative fasting period and the factors that influence it in patients who underwent elective operations. We included patients who underwent surgery of the digestive tract and abdominal wall. Data were collected from the patients and from their personal health records. We included 135 patients between 19 and 89 years old. Most were adults (75.55%), female (60.74%) and the most common procedures were hernioplasty (42.96%) and cholecystectomy (34.81%). The preoperative fasting periods for solids and liquids were similar, median 16.50 (5.50-56.92) and 15.75 (2.50-56.92) hours, respectively. The preoperative fasting period was influenced by the instruction received and surgery time. Postoperative fasting period was 15.67 (1.67-90.42) hours and was influenced by type of surgery and lack of synchrony between the clinical meeting and the nutrition and dietetics service schedules.

(Nutr Hosp. 2014;29:437-443)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7025

Key words: *Fasting. Elective surgical procedures. Perioperative care.*

## Abbreviations

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery.

LOS: Length of stay.

NPO: Nulla per os (Latin) = nothing by mouth (English).

**Correspondence:** Talita Cestonaro.

Rua Comendador Macedo, 324. Apartamento 503 - Centro.  
80060-030 Curitiba. Brasil.

E-mail: talitacestonaro@gmail.com

Recibido: 1-X-2013.

1.ª Revisión: 10-X-2013.

Aceptado: 18-X-2013.

## LA REALIDAD DEL TIEMPO DE AYUNO QUIRÚRGICO EN LA ERA DEL PROTOCOLO ERAS

### Resumen

Los protocolos multimodales para optimizar la atención perioperatoria y acelerar la recuperación postoperatoria incluyen abreviatura del ayuno pre y postoperatorio. El objetivo de este estudio fue investigar el período de ayuno antes y después de la operación y los factores que lo influyen en los pacientes sometidos a cirugía electiva. Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía del tracto digestivo y de la pared abdominal. Los datos fueron obtenidos con el paciente y su prontuario médico. Se incluyeron 135 pacientes entre 19 y 89 años. La mayoría eran adultos (75,55%), mujeres (60,74%) y fueron sometidos a hernioplastia (42,96%) o colecistectomía (34,81%). El ayuno preoperatorio de sólidos y líquidos fue similar: 16,50 (5,50 a 56,92) y 15,75 (2,50 a 56,92) horas, respectivamente. El ayuno preoperatorio fue influenciado por la orientación recibida y la hora de la cirugía. El ayuno postoperatorio fue 15,67 (1,67 a 90,42) horas y fue influenciado por el tipo de cirugía y la falta de sincronía entre el tiempo de la reunión clínica y del servicio de alimentación y nutrición.

(Nutr Hosp. 2014;29:437-443)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7025

Palabras clave: *Ayuno. Procedimientos quirúrgicos electivos. Atención perioperatoria.*

## Introduction

In the last two decades a number of studies have demonstrated that several perioperative care behaviors influence surgical postoperative recovery<sup>1,2</sup>. This concept was named fast track surgery or multimodal approach to perioperative care<sup>3</sup>. In 2005, a group of European investigators published an interesting perioperative care multimodal protocol (on colonic surgery) which was named Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)<sup>4</sup>. It was updated in 2009 and 2013 and resulted in three different protocols for perioperative care in colonic surgery, rectal/pelvic surgery and pancreatoduodenectomy<sup>5-7</sup>. These protocols used an evidence-



based medicine approach to find elements from perioperative care that influence postoperative recovery. ERAS pathway aims to reduce the surgical stress and to promote early return to physiological function and to facilitate postoperative recovery<sup>8</sup>.

Even partial compliance to 20 elements of the ERAS protocol was able to reduce the length of stay (LOS) and complication rates<sup>9</sup>. A brief preoperative fasting and the early postoperative feeding are both among ERAS recommendations<sup>8</sup>.

The fasting recommendations changed over time. In 1883, Lister introduced different preoperative periods for solids and liquids. While solids should be avoided close to surgery, liquids were allowed until 2 h before surgery<sup>10</sup>. However, around 1960 the prescription of NPO after midnight became popular. NPO (*Nulla per os*) is a Latin term which means nothing by mouth. The main reason for this behavior changes was Mendelson's report published in 1946<sup>11</sup>. He observed high pulmonary aspiration rates in pregnant women who underwent general anesthesia for labor. Five of them aspirated solid gastric contents and two died immediately. Those who aspirated liquid gastric contents developed pulmonary damage. Thereafter, aspiration during induction of anesthesia became known as Mendelson's Syndrome.

Therefore, it was recommended that prolonged preoperative fasting would be safer. The goal was to ensure the empty stomach at anesthesia induction to avoid pulmonary aspiration<sup>12</sup>. Nevertheless, in 1980's the long preoperative fasting period was questioned because liquids and solids empty by different mechanisms at different times<sup>13</sup>. While liquids emptying occur by pressure difference within 2 h, solids need to be broken into particles smaller than 2 mm and take up to 6 hours<sup>13</sup>. If the liquids have nutrients, the caloric content and osmolarity influence gastric emptying. Clear liquids are designed fluids with fast gastric emptying time, such as, water, coffee, tea, juice without pulp and others.

In 1986, Maltby and coworkers showed that 150ml of water can improve gastric emptying and was safe 2-3 h before surgery<sup>14</sup>. Hutchinson and coworkers showed that 150ml of coffee or orange juice do not increase residual gastric volume and is safe close before surgery<sup>15</sup>. Both studies show improvement in discomfort relative to thirst.

Early postoperative feeding improves recovery<sup>8</sup> and is safe after most operative procedures, even with anastomosis<sup>16</sup>. Early feeding promotes faster return of gastrointestinal function, decreasing the paralytic ileum<sup>16,17</sup>, and reduces postoperative infection risk and LOS<sup>8,18</sup>.

Despite all benefits from perioperative nutrition, prolonged fasting periods before and after surgery is common<sup>18</sup>. Thus, the aim of this study was to investigate the pre and postoperative fasting period and factors that influence it in patients who underwent elective surgical procedures.

## Methods

This study was conducted at a gastrointestinal surgical department of a public university hospital in south Brazil. The research project was approved by the Ethics Committee on Human Research (Registry: 2508.115/2011-05). Patients were invited to participate of the study while waiting for surgery. All participants signed the Statement of Consent. Data were collected between February and July 2012 from participating patients during interview and from personal health records. We included patients over 18 years, male or female, admitted for digestive tract or abdominal wall elective surgery.

Preoperative fasting period was calculated from the last meal time (reported by patient) to anesthesia induction time (recorded in personal health record). We assessed preoperative fasting for solids and liquids, because they have different preoperative fasting recommendation. Only clear fluids (emptying quickly from the stomach) without nutrition value were considered liquids (like water, coffee or tea without sugar). Postoperative fasting period was calculated from anesthesia end time (recorded in personal health record) to first solid or liquid intake time (reported by patient).

We asked to the patients about the preoperative fasting period instruction they had received and who provide the instruction. We also asked about hungry and thirsty during the pre and postoperative fasting period.

From personal health records we collected information about age, gender, diabetes diagnosis, American Society of Anesthesiology (ASA) Physical Status Classification System, type of surgery and anesthesia, and operative complications. We classified as elderly subjects who were over 60 years of age and as diabetic who had diagnosis recorded in personal health records. The same group of surgeons performed all operations.

The minimum sample size calculated was 127 patients. It was calculated based on 190 patients that would be operated at the gastrointestinal surgical department during study. Among the numeric variables investigated, only age showed normal distribution (Kolmogorov-smirnov test,  $p = 0.931$ ). Then, all analyzes were made with non parametric tests. The Mann-Whitney test was used to compare two groups and the Kruskal Wallis test (and respectively post hoc test) to compare more than two groups. The Spearman correlation coefficient was used to verify the association between numeric variables. A significant level of 5% ( $P < 0.05$ ) was established for type I error. Data were presented as median (minimum – maximum) because of the asymmetric distribution.

## Results

A total of 165 patients were interviewed and 30 were excluded because of incomplete data. One hundred



thirty five patients between 19 and 89 years were included in the study. Most patients were less than 60 years (75.55%) and were female (60.74%). The most frequent surgical procedures were hernioplasty (42.96%), cholecystectomy (34.81%) and Nissen fundoplication (9.63%). Most surgical procedures were performed by laparoscopic techniques. Most patients were classified as ASA score II (54.07%) or I (38.52%). General anesthesia was used in 64.44% of the patients.

### Preoperative fasting period

The preoperative fasting period for solids and liquids were similar, median of 16.50 h and 15.75 h, respectively (Spearman correlation coefficient = 0.883) (Table I). Minimum preoperative fasting period was 9.5 h for solids and liquids, except for 3 patients that had a shorter fasting period for solids and 1 patient that had a shorter fasting period for liquids. Most patients had a fasting period that varied between 9.5 h and 21.5 h for solids and liquids (Fig. 1).

Fifty-four patients were submitted to more than one fasting period before surgery and 8% of the patients were admitted more than once to the hospital before surgery (Table I). Almost half of the patients had their last meal at the hospital (46.67%), because they were admitted in the day before surgery (Table I).

More than half of the patients related hunger or/and thirst during the preoperative fasting period. However, fasting period for solids and liquids was not different between patients that related or not hunger ( $p = 0.875$  and  $0.703$ , respectively) and thirst ( $p = 0.423$  and  $0.813$ , respectively) (Table II).

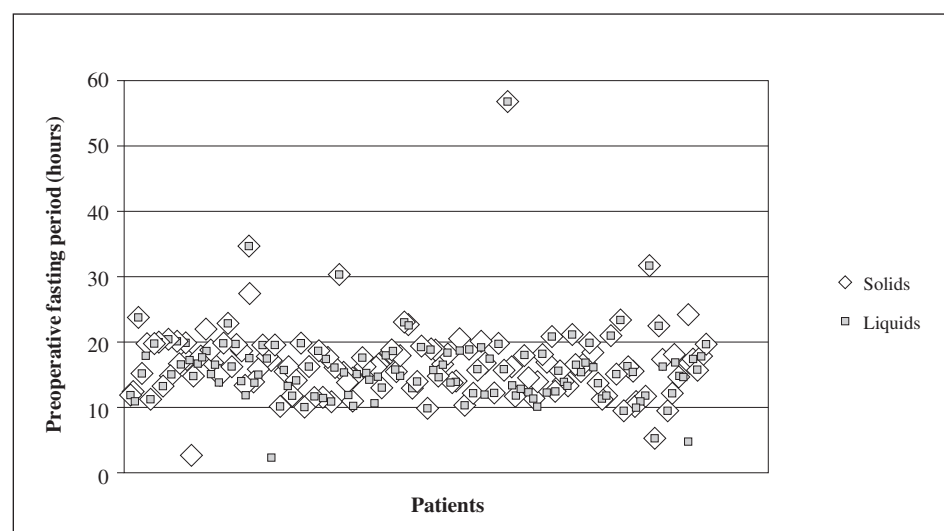
Preoperative fasting period was instructed mainly by a phone call from admission (31.85%), nurse staff (31.85%) and by the physicians (29.63%) (Fig. 2). Other instructions were provide by multidisciplinary team and other patients that were waiting surgery in the same ward. Some patients related that did not receive instruction about fasting. The preoperative fasting period was not related to the instructor (Kruskal Wallis test,  $p = 0.591$  and  $p = 0.605$ , respectively).

Two most frequent fasting instructions were to start fasting after midnight (43.70%) or after 22 h (18.52%) (Fig. 2). Those patients that were instructed to begin fasting after midnight remained less time without eating and drinking than those who was instructed to start fasting after dinner (Kruskal Wallis test,  $p = 0.002$  and  $0.003$ , respectively). Similarly, those who were instructed to start fasting after 22 h remained less time without eating and drinking than those who were instructed to start fasting after dinner (Kruskal Wallis test,  $p = 0.005$  and  $0.008$ , respectively). Those who did not received preoperative fasting instruction for liquids remained less time without drink than those who were

**Table I**  
*Perioperative fasting period*

|                                         | <i>Median</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|-----------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Preoperative fasting – Liquids (hours)* | 15.75         | 2.50           | 56.92          |
| Preoperative fasting – Solids (hours)*  | 16.50         | 5.50           | 56.92          |
| Postoperative fasting (hours)           | 15.67         | 1.67           | 90.42          |
| Number of admissions                    | 1             | 1              | 4              |
| Number of preoperative fasting          | 1             | 1              | 7              |

Note: \*Spearman correlation coefficient = 0.883.



*Fig. 1.—Preoperative study period.*

**Table II**  
*Hunger and thirst during perioperative fasting period*

|        |     | Preoperative fasting       |    |       |               |    | Postoperative fasting      |              |    |       |
|--------|-----|----------------------------|----|-------|---------------|----|----------------------------|--------------|----|-------|
|        |     | Median (min - max) (hours) |    |       |               |    | Median (min - max) (hours) |              |    |       |
|        |     | Solids                     | n  | p     | Liquids       | n  | p                          |              | n  | p     |
| Hunger | Yes | 16.50 (6-57)               | 91 | 0.875 | 15.83 (3-57)  | 91 | 0.703                      | 15.50 (2-90) | 81 | 0.527 |
|        | No  | 16.50 (10-28)              | 44 |       | 15.75 (10-24) | 44 |                            | 16.42 (2-90) | 54 |       |
| Thirst | Yes | 16.75 (6-57)               | 93 | 0.423 | 15.92 (3-57)  | 93 | 0.813                      | 15.58 (2-90) | 91 | 0.748 |
|        | No  | 15.75 (10-24)              | 42 |       | 15.25 (10-24) | 42 |                            | 15.71 (3-90) | 44 |       |

Note: Min = minimum. Max = maximum. Mann-Whitney test.

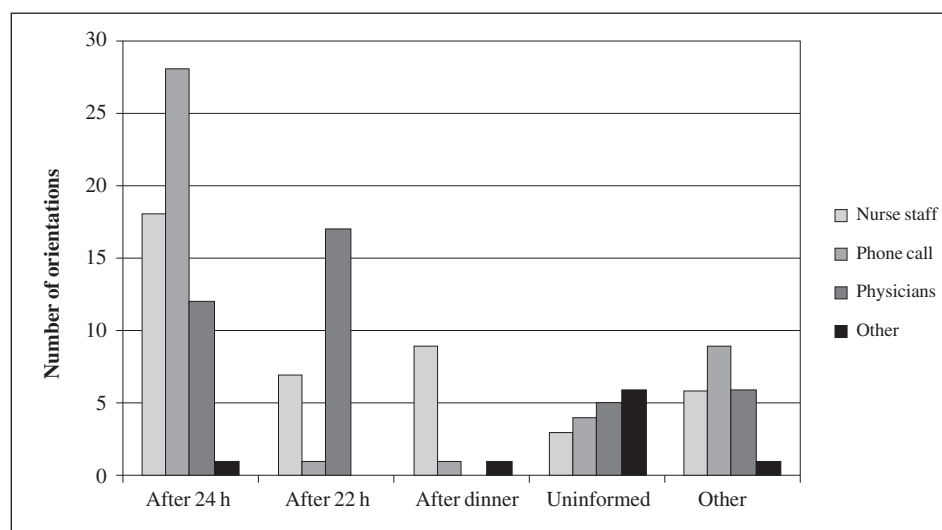


Fig. 2.—Type of preoperative fasting instruction according to the instructor.

instructed to start fasting after dinner (Kruskal Wallis test,  $p = 0.05$ ) (Table III). The preoperative fasting instruction was the same for solids and liquids.

Preoperative fasting periods for solids and liquids were not different according to the ASA score (Kruskal Wallis test,  $p = 0.642$  and  $0.613$ , respectively), type of surgery (Kruskal Wallis test,  $p = 0.614$  and  $0.724$ , respectively), age (Kruskal Wallis test,  $p = 0.892$  and  $0.965$ , respectively) and diagnosis of diabetes (Kruskal Wallis test,  $p = 0.123$  and  $0.353$ , respectively).

### Postoperative fasting

Postoperative fasting period was similar to preoperative fasting period, median 15.67 h (Table I). More than half of the patients reported postoperative hunger (60%) and/or thirst (67.41%). However, these findings were not related to the postoperative fasting period ( $p = 0.527$  and  $0.748$ , respectively) (Table II).

Those who underwent the surgical procedure under general anesthesia had a longer postoperative fasting period than those who underwent surgery under other

anesthetic procedure (Mann-Whitney test,  $p = 0.019$ ). Those patients who underwent Nissen fundoplication were submitted to a longer postoperative fasting period than those who underwent hernioplasty ( $p = 0.004$ ).

Postoperative fasting was similar regardless the ASA score ( $p = 0.524$ ), age ( $p = 0.203$ ) and diagnosis of diabetes ( $p = 0.266$ ).

### Discussion

Preoperative fasting period was similarly prolonged to solids and liquids (median 16.50 and 15.75 h, respectively). Long preoperative fasting period are common worldwide. Aguilar-Nascimento and co-workers showed a preoperative fasting period of 16 h in a public university hospital in western Brazil<sup>18</sup>. Preoperative fasting period was 15.5 h for solids and 12.5 h for liquids in a United Kingdom study<sup>19</sup>, while in the United States they were 14.5 h for solids and 12 h for liquids<sup>20</sup>.

Approximately 47% of patients were hospitalized in the day before surgery, because the surgery was often

**Table III**  
*Preoperative fasting instruction and the resulting fasting period for both liquids and solids*

| <i>Instruction</i>             | <i>n</i> | <i>Frequency (%)</i> | <i>Solids<br/>Eman (min - Max)</i> | <i>Liquids<br/>(hours)</i> |
|--------------------------------|----------|----------------------|------------------------------------|----------------------------|
| After 24 h <sup>1,3</sup>      | 59       | 43.70                | 16.17 (10-28)                      | 15.17 (3-20)               |
| After 22 h <sup>2</sup>        | 25       | 18.52                | 16.23 (10-32)                      | 14.75 (10-32)              |
| Uninformed <sup>3</sup>        | 18       | 13.33                | 16.59 (11-30)                      | 15.50 (5-30)               |
| After dinner <sup>1, 2,3</sup> | 11       | 8.15                 | 20 (13-24)                         | 20 (11-24)                 |
| Others                         | 22       | 16.30                | 17.75 (6-57)                       | 16.25 (6-57)               |

Note: Min = minimum. Max = maximum. <sup>1</sup> Wallis test for solids (p = 0.002) and liquids (p = 0.003). <sup>2</sup> Kruskal Wallis test for solids (p = 0.005) and liquids (p = 0.008). <sup>3</sup> Kruskal Wallis test for liquids (p = 0.05).

canceled and scheduled to the next day. Surgical theater reform and public employees striker occurred during this study and might have contributed to the profile of surgical procedures during this study. But delay surgery or even its cancellation occur frequently even in an ordinary day. Because of this, 40% of patients underwent more than one preoperative fasting period (in the same hospitalization) in order to prepare for surgery and 8% were admitted more than once.

We did not find difference in preoperative fasting period between patients that referred hunger or thirst. This might be due to the long preoperative fasting periods of all patients. Almost all patients stayed fasting for a minimum of 9.5 h, while the recommendation is 2 h and 6 h for liquids and solids, respectively.

Abbreviate fasting with clear fluids without nutritional content improve preoperative thirst, but does not improve hunger or change the metabolic state. However, this can be achieved by the intake of carbohydrate-rich beverages<sup>21</sup>. Moreover, the intake of these beverages 2 h before surgery attenuates the metabolic response to stress<sup>22</sup>, notably insulin resistance<sup>23,24</sup>. Insulin action is the key element of postoperative metabolic changes. Insulin resistance is related to higher postoperative complications rate, longer LOS, and increased mortality<sup>25,26</sup>. Insulin resistance delays the return of the physiology function and, consequently, food intake and patient mobilization<sup>4</sup>. Awad and coworkers demonstrated a 1 day decreased LOS after major abdominal surgery with preoperative intake of carbohydrate-rich beverages<sup>27</sup>. Fasting abbreviation with these drinks can promote recovery while long fasting periods might delay recovery.

There is no preoperative fasting instruction protocol in the hospital where this study was performed. Usually, patients are instructed about fasting by a phone call from admission. If surgery is canceled and scheduled for the next day, the patient remains hospitalized and he or she is again instructed about fasting by the nurse staff or by a physician. In our study the instructor did not influence the preoperative fasting period. This might be due to similarity in the recommendations of different instructors.

The most common instruction in our study was to start fasting after midnight. Other frequent instructions

were start fasting after 22 h and after dinner. Many health professionals believe that instruction based on daily activities schedules is easily understood.

The instruction to start fasting early resulted in longer preoperative fasting period than the instruction to start fasting late. Usually, the instructor intended to keep patient fasting around 8 h. But, in the practice the fasting periods are longer than the instruction periods. A study from the United States showed that practice fasting is 2.5 h longer than instruction fasting for liquids and 4.5 h for solids<sup>20</sup>. This might be due to patients beliefs that longer fasting period would be safer. Instruction to have the last meal close to midnight would be more efficient to reduce fasting periods than instruction to eat or drink until midnight.

We believe that the statistically significant relationship between the anesthetic technique and preoperative fasting period was random, because fasting instruction in our study did not consider individual surgical or anesthetic features. Fasting instruction considered only the hypothesis that the patient would be operated in the first morning or afternoon schedule. Therefore, we believe that only the fasting start time and the surgery schedule influenced preoperative fasting period.

The long preoperative fasting instruction started after the high aspiration rate related by Mendelson. However, Mendelson observed a high risk group for aspiration: pregnant women at labor. Back then, many surgical aspects were very different from the current practices, especially anesthesia. According to the Scottish Audit of Surgical Mortality, current aspiration rates are approximately 12 times less than in the past (0.03% in 2009)<sup>28</sup>. A clinically significant pulmonary aspiration is rare in healthy individuals undergoing elective surgery. Usually this is restricted to emergency surgery<sup>13</sup>.

Nowadays, there are many protocols that recommended brief preoperative fasting period. There are different recommendation for liquids and solids. Recommended fasting solids period is 6 h (8 h in the case of high fat or meat meals) while recommended fasting for clear liquids is only 2 h (4 h for breast milk and 6 h for other types of milks)<sup>29</sup>.

Despite the scientific evidence, long preoperative fasting period instruction was frequent among different instructors in this study. It can be due to the difficulty to

introduce new scientific evidences into the daily clinical routine. Evidence based guidelines intent to collect best evidence about best practice. But, there are many barriers against the implementation of best medical practices into the daily routine. These barriers are related to health care team, patients and institutions at different levels (cultural, emotional, economic, political and organizational)<sup>30</sup>.

Postoperative feeding began only in average 15.67 h after the operation. Patients who underwent Nissen fundoplication had a longer postoperative fasting period than those who underwent hernioplasty. Nissen fundoplication requires consistency food changes, what might have generated excessive caution and postponed the start of feeding.

In our study, anesthetic technique showed statistical relationship with postoperative fasting period. We believe that this relationship was random. Feeding is decided after the afternoon clinical round and the meals must be requested for the nutrition and dietetics service 3 h before served to allow preparation, portioning and transportation. Therefore patients ate only in the next breakfast.

Long postoperative fasting periods are common after major gastrointestinal surgical procedures with anastomosis. However most patients submitted to a colonic surgery might receive clear liquids hours after surgery<sup>31</sup>. When oral feeding is not possible, enteral feeding might be a good alternative, such as after head and neck surgery and major surgery for resection of gastrointestinal tumors<sup>31</sup>. Several studies have showed reduced mortality and LOS with early feeding after gastrointestinal surgery<sup>32,33</sup>.

Despite these barriers, Aguilar-Nascimento and coworkers have successfully introduced a protocol for multimodal perioperative care in a public university hospital in western Brazil. They started with educational activities to increase the awareness of the staff and audit later. Among the positive results were the reduction of the preoperative fasting period from 16 h to 4 h and the postoperative feeding return 1 day before<sup>18</sup>. Bosse, Breuer e Spiesl (2006), believe that unawareness about preoperative fasting recommendation is the main barrier to the implementation of these recommendations<sup>30</sup>.

Evidences to support shorter pre and postoperative fasting periods are convincing and recommendations about this are part of multimodal perioperative care protocols. It is clear that implementation of these protocols improves perioperative care<sup>34</sup>. The present study showed long pre and postoperative fasting periods and we believe that these periods might be abbreviated by the implementation of a multimodal protocol of perioperative care. This protocol might change also other perioperative behavior and contribute to patient's recovery.

## Conclusion

The hospital does not have a protocol on preoperative fasting instruction and adopts the same preoperative

fasting instruction for solid and liquids regardless the age, diagnosis, type of anesthesia and type of surgery, resulting in prolonged preoperative fasting periods for both solids and liquids. We believe that unawareness about actual preoperative fasting recommendations and difficulties to introduce scientific evidence into the daily clinical routine contributed to the long preoperative fasting period.

Postoperative fasting period might have been influenced by the lack of synchrony between clinical meeting and nutrition and dietetics service schedules. Besides, lack of knowledge prevented to order a special meal.

## Acknowledgments

Coordination for the Improvement of Senior Staff (CAPES) for scholarship granted.

## References

1. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995; 345 (8952): 763-4.
2. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86 (2): 227-30.
3. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78 (5): 606-17.
4. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24 (3): 466-77. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.002.
5. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37 (2): 259-84. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0.
6. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37 (2): 285-305. DOI: 10.1007/s00268-012-1787-6.
7. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37 (2): 240-58. DOI: 10.1007/s00268-012-1771-1.
8. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144 (10): 961-9. DOI: 10.1001/archsurg.2009.170.
9. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29 (4): 434-40. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.004.

10. Maltby JR. Fasting from midnight—the history behind the dogma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20 (3): 363-78. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.02.001.
11. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
12. de Aguiar-Nascimento JE, Perrone F, de Assunção Prado LI. Preoperative fasting of 8 hours or 2 hours: what does evidence reveal? (Portuguese: Jejum pré-operatório de 8 horas ou de 2 horas: o que revela a evidência?) *Rev Col Bras Cir* 2009; 36 (4): 350-2.
13. Maltby, JR. Pre-operative Fasting Guidelines. *World Anaesthesia* 2000. p. 12.
14. Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA. Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? *Anesth Analg* 1986; 65 (11): 1112-6.
15. Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR. Gastric fluid volume and pH in elective inpatients. Part I: Coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth* 1988; 35 (1): 12-5.
16. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 222 (1): 73-7.
17. Lubawski J, Saclarides T. Postoperative ileus: strategies for reduction. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (5): 913-7.
18. Aguiar-Nascimento JE, Bicudo-Salomao A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. Enhancing surgical recovery in Central-West Brazil: The ACERTO protocol results. e-SPEN. *Eur J Clin Nutr* 2008; 3 (2): e78-e83. DOI: 10.1016/j.eclnm.2008.01.003.
19. Pearse R, Rajakulendran Y. Pre-operative fasting and administration of regular medications in adult patients presenting for elective surgery. Has the new evidence changed practice? *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16 (8): 565-8. DOI: 10.1046/j.1365-2346.1999.00542.x.
20. Crenshaw JT, Winslow EH. Preoperative fasting: old habits die hard. *Am J Nurs* 2002; 102 (5): 36-44; quiz 45.
21. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström PM, Hammarqvist F, Almström C, Lindh A, Thorell A, Ljungqvist O. A carbohydrate- Rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001; 93 (5): 1344-50.
22. Dock-Nascimento DB, de Aguiar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Silhessarenko N, Waitzberg DL. Evaluation of the effects of a preoperative 2-hour fast with maltodextrine and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (1): 43-52. DOI: 10.1177/0148607111422719.
23. Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1999; 18 (2): 117-20.
24. Faria MS, de Aguiar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Silhessarenko N. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg* 2009; 33 (6): 1158-64. DOI: 10.1007/s00268-009-0010-x.
25. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4338-44. DOI: 10.1210/jc.2010-0135.
26. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359-67. DOI: 10.1056/NEJMoa011300.
27. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomized controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013; 32 (1): 34-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.10.011.
28. National Services Scotland (NSS). Scottish Audit of Surgical Mortality Annual Report 2010 Reporting on 2009 data.
29. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2011; 114 (3): 495-511. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fcbfd9.
30. Bosse G, Breuer JP, Spies C. The resistance to changing guidelines-what are the challenges and how to meet them. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20 (3): 379-95. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.02.005.
31. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 224-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.015.
32. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13 (3): 569-75. DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x.
33. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18 (4): CD004080. DOI: 10.1002/14651858.CD004080.pub4
34. Bicudo-Salomão A, Meireles MB, Caporossi C, Crotti PLR, Aguiar-Nascimento JE. Impacto do projeto acerto na morbimortalidade pós-operatória em um hospital universitário. *Rev Col Bras Cir* 2011; 38 (1).





Otros

# Usual dietary glycemic load is associated with cardiometabolic risk factors in physically active Brazilian middle-aged men

Paula G. Cocate<sup>1</sup>, Antônio J. Natali<sup>2</sup>, Alessandro de Oliveira<sup>1</sup>, Helen Hermana M. Hermsdorff<sup>1</sup>, Maria do Carmo G. Peluzio<sup>1</sup>, Giana Z. Longo<sup>1</sup>, Jéssica M. Buthers<sup>1</sup>, Eliziária C. dos Santos, Leandro L. de Oliveira and Rita de Cássia G. Alfenas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departament of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa. Brazil. <sup>2</sup>Departament of Physical Education. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa. Brazil.

## Abstract

**Introduction:** The effects of dietary glycemic load (GL) on cardiometabolic risk factors in physically active subjects are not completely known.

**Objective:** This cross-sectional study assessed the association of habitual dietary GL with cardiometabolic risk factors in physically active Brazilian middle-aged men.

**Methods:** One-hundred seventy-six subjects (Age: 50.6 ± 5.0 years, BMI: 25.5 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup>) were evaluated. Anthropometry, lifestyle features, insulin resistance, oxidative stress biomarkers (8-iso-prostaglandin F2α; 8-iso-PGF2α and 8-hydroxydeoxyguanosine; 8-OHdG) and lipid profile were assessed. Dietary intake was estimated through a quantitative food frequency questionnaire.

**Results:** The dietary GL was positively associated with free fatty acid concentrations ( $\beta = 0.311$ ,  $r^2 = 0.13$ , P-value = 0.034) and triglycerides/HDL cholesterol ratio ( $\beta = 0.598$ ,  $r^2 = 0.19$ , P-value = 0.028) regardless of confounding factors (central obesity, red meat consumption, age and energy intake). The oxidative stress biomarker, 8-OHdG, was associated with habitual dietary GL ( $\beta = 0.432$ ,  $r^2 = 0.11$ , P-value = 0.004), regardless of previous confounding factors plus excessive alcohol consumption, iron intake and current smoking status.

**Conclusions:** The dietary GL was positively associated with lipid profile (free fatty acid concentrations and triglycerides/HDL cholesterol ratio) and oxidative stress biomarker (8-OHdG). These results indicate potential harmfulness of diet with higher GL to cardiometabolic risk factors in middle-aged men, even in physically active individuals.

(Nutr Hosp. 2014;29:444-451)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7121

Key words: Food habits. Carbohydrate. Triglycerides. High-density lipoproteins. Oxidative stress.

**Correspondence:** Rita de Cássia Gonçalves Alfenas.  
Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde.  
Av. PH Rolfs, s/n.  
36570-000 Viçosa. Minas Gerais. Brasil.  
E-mail: ralfenas@ufv.br

Recibido: 7-XI-2013.  
Aceptado: 14-XI-2013.

## LA CARGA GLUCÉMICA DIETÉTICA HABITUAL SE ASOCIA CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN HOMBRES BRASILEÑOS DE MEDIANA EDAD FÍSICAMENTE ACTIVOS

### Resumen

**Introducción:** Los efectos de la carga glucémica (CG) de la dieta sobre los factores de riesgo cardiometabólico en sujetos físicamente activos no están establecidos por completo.

**Objetivo:** Este estudio transversal evaluó la asociación entre la CG de la dieta habitual y los factores de riesgo cardiometabólico en hombres brasileños de mediana edad físicamente activos.

**Métodos:** Ciento setenta y seis sujetos (índice de masa corporal: 25,5 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup>; edad: 50,6 ± 5,0 años) fueron evaluados. Antropometría, características del estilo de vida, la resistencia a la insulina, biomarcadores del estrés oxidativo (8-iso-prostaglandina F2α, 8-iso-PGF2α y 8 hidroxideoxiguanosina, 8-OHdG) y el perfil lipídico fueron evaluados. La ingesta dietética se estimó por medio de un cuestionario cuantitativo de frecuencia de consumo.

**Resultados:** La CG de la dieta se asoció positivamente con las concentraciones de ácidos grasos libres ( $\beta = 0,311$ ,  $r^2 = 0,13$ , P = 0,034) y la razón triglicéridos/colesterol HDL ( $\beta = 0,598$ ,  $r^2 = 0,19$ , P = 0,028), independientemente de los factores de confusión (obesidad central, consumo de carne roja, edad e ingesta calórica). El biomarcador del estrés oxidativo, 8-OHdG, también se asoció con CG de la dieta habitual ( $\beta = 0,432$ ,  $r^2 = 0,11$ , P = 0,004), independientemente de los factores de confusión anteriores más el consumo excesivo de alcohol, la ingesta de hierro y tabaquismo actual.

**Conclusiones:** La CG de la dieta se asoció positivamente con el perfil lipídico (concentraciones de ácidos grasos libres y razón triglicéridos/HDL colesterol) y el biomarcador de estrés oxidativo 8-OHdG. Estos resultados indican el potencial de nocividad de una dieta con mayor CG respecto a los factores de riesgo cardiometabólico en hombres de mediana edad, incluso en aquellos físicamente activos.

(Nutr Hosp. 2014;29:444-451)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7121

Palabras clave: Hábitos alimentares. Hidratos de carbono. Triglicéridos. Lipoproteínas de alta densidad. Estrés oxidativo.

## Abbreviations

8-iso-PGF2 $\alpha$ : 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$ .  
8-OHdG: 8-hydroxydeoxyguanosine.  
BMI: body mass index.  
CVD: Cardiovascular diseases.  
DM2: type 2 diabetes.  
FFA: Free fatty acids.  
FFQ: food frequency questionnaire.  
GI: glycemic index.  
GL: glycemic load.  
HDL-C: high density lipoprotein.  
HOMA-IR: Homeostatic model of assessment of insulin resistance.  
NADH: Reduced nicotinamide adenine dinucleotide.  
NAD $^{+}$ : Oxidized nicotinamide adenine dinucleotide.  
TG/HDL-C: ratio between triglycerides and high density lipoprotein.  
TG: triglycerides.

## Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality worldwide. The World Health Organization estimated that approximately 30% of deaths from CVD occurred in the world in 2008 and that this rate will reach higher proportions in 2030<sup>1</sup>. The occurrence of these diseases is highly influenced by environmental factors, particularly, the quality of food intake<sup>2</sup> and the level of physical activity<sup>3</sup>.

The role of carbohydrate intake as a risk factor for manifestation of chronic diseases has received important attention in the scientific community. The dietary glycemic load (GL), obtained by multiplying the glycemic index (GI) of a food/meal by its available carbohydrate content<sup>4</sup>, reflects the quality and the amount of consumed carbohydrate. The consumption of high-GL diets leads to postprandial hyperglycemia/hyperinsulinemia, increasing the risk for CVD<sup>5</sup>. Moreover, the increase of dietary GL has been associated with CVD risk factors, such as reduced concentrations of high density lipoprotein (HDL-C), high concentrations of triglycerides<sup>6-8</sup> and higher concentrations of oxidative stress marker<sup>9</sup>. Thus the dietary pattern adopted by the modern society, characterized by high consumption of carbohydrate-rich foods and high-GI diet<sup>10</sup>, may increase the risk for CVD in the population.

Most of the previous studies associating dietary GI/GL with cardiovascular risk factors were typically conducted in women,<sup>8,11</sup> type 2 diabetes (DM2)<sup>12</sup> and obese subjects<sup>13</sup>. On the other hand, the relationship between dietary GL and cardiometabolic risk factors in physically active individuals, to our knowledge, is not clear yet. Taking into consideration that regular physical activity has beneficial effects against CVD<sup>14</sup> and that aging is a potent cardiovascular risk factor<sup>1</sup> this

cross-sectional study was designed to assess the association of habitual dietary GL with cardiometabolic risk factors in physically active middle-aged men.

## Materials and methods

### *Study population*

One-hundred seventy-six men aged between 40 and 59 years participated in this study. The staff members of Universidade Federal de Viçosa, Brazil were recruited by systematic sampling using interview as previously described<sup>15</sup>. The following exclusion criteria were considered: body weight changes greater than 3 kg in the three months preceding the beginning of the study, thyroid diseases, heart failure, cerebrovascular diseases, infectious diseases, inflammatory diseases, gastrointestinal tract diseases, liver disease, chronic kidney disease and/or history of kidney stones, cancer in the previous ten years, eating disorders (anorexia and bulimia), food allergies, changes in the level of physical activity and in the eating habit in the three months preceding the study. Subjects using vitamin supplements, diuretics or drugs that affect food intake and/or the metabolism of nutrients, pacemaker and/or prosthetic limbs users, elite athletes and subjects who were not physically active (number of steps < 10,000)<sup>16</sup> were also excluded.

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines and all procedures involving human subjects were approved by the Ethics Committee in Human Research of the Federal University of Viçosa (Reference n° 069/2010). Written informed consent was obtained from all participants of the study.

### *Dietary intake assessment*

A food frequency questionnaire (FFQ), developed for the Brazilian population, was used to assess the usual dietary intake of the participants<sup>17</sup>. Daily food consumption was estimated as frequency  $\times$  portion  $\times$  size for each consumed food item. Nutrient intake was assessed using the software Dietpro® version 5.5i (AS Systems, Viçosa, Brazil), using mainly two Brazilian nutritional composition tables or an international composition table when the needed nutritional information was not described in these tables conforming described previously<sup>18</sup>.

The GI values for most foods listed on the FFQ were obtained from the University of Sydney GI data base website<sup>19</sup>. The GI of foods not listed in that database was estimated considering the GI of foods that had similar nutritional composition and methods of preparation. Dietary GI and GL were calculated using the formulas described by Levitan et al.:<sup>11</sup> [Dietary GI =  $\sum_{\text{foods}}$  Carbohydrate (g) in a serving of food  $\times$  Frequency of consumed food  $\times$  GI  $\sum_{\text{foods}}$  Carbohydrate

drate (g) in a serving of food  $\times$  Frequency of consumed food; Dietary GL =  $\sum_{\text{foods}} \text{Carbohydrate (g) in a serving of food} \times \text{Frequency of consumed food} \times \text{GI}/100$

It should be noted, however, that we considered only the available carbohydrate for these calculations.

#### *Anthropometric and body composition assessments*

Body weight, height and waist circumference were taken using standard measurement procedures, as previously described<sup>15</sup>. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height squared (m<sup>2</sup>). The cut-off used for central obesity was waist circumference  $\geq 94$  cm<sup>20</sup>.

Total body fat percentage was determined by total body scanning with a dual energy X-ray absorptiometry (GE/Lunar, Madison, WI, USA; enCORE software version 13.31).

#### *Lifestyle co-variables*

The participants were asked about their current smoking status (yes/no) and habitual quantity/frequency of alcohol consumption. Excessive alcohol consumption was defined as a daily ingestion above 21 units per week<sup>21</sup>. So, in the statistical analysis, were considered excessive alcohol consumer (yes) or no alcohol consumer (no).

The habitual physical activity was estimated by the mean number of daily steps (7 consecutive days) measured by Digi-Walker SW-200 pedometer (Yamax Corporation, Tokyo, Japan), according to the instructions previously described<sup>15</sup>. A minimum of 10,000 steps/day was considered the cut-off point to classify individuals as active<sup>16</sup>.

#### *Sample collection and analysis*

Blood samples were collected from the antecubital vein after 12-hour overnight fasting. The serum was separated from whole blood by centrifugation at 2,225 g for 15 min at room temperature (2-3 Sigma, Sigma Laborzentrifugen, Osterode am Harz, Germany) and was immediately frozen at -80° C until analysis.

Glucose, insulin and the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index were assessed by protocol previously described<sup>15</sup>.

Free fatty acids (FFA) were determined by a kinetic spectrophotometry method using the kit EnzyChrom Free Fatty Acid Assay (Bioassay Systems, Hayward, CA). Serum HDL-C and triglyceride (TG) were determined by the enzymatic colorimetric method (Cobas Mira Plus - Roche Diagnostics GmbH, Montclair, NJ, USA). The atherogenic index was calculated by the ratio between triglycerides and HDL-C (TG/HDL-C ratio)<sup>22</sup>.

The urine samples were collected after 12-hour overnight fasting and frozen at -80° C until analysis. The concentrations of 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  (8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) (Oxford, MI, USA) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) (Cayman, MI, USA) were determined by competitive ELISA according to manufacturer's instructions. Although Cayman's kit recognizes the 8-OHdG from DNA, the ELISA values are always higher than LC/MS inasmuch as this method also detects 8-hydroxyguanosine and 8-hydroxyguanine from either DNA or RNA. The values for urinary 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and 8-OHdG were normalized by milligrams of urinary creatinine which was measured by a kinetic colorimetric method using a Bioclin commercial kit (Cobas Mira Plus - Roche Diagnostics GmbH, Montclair, NJ, USA).

#### *Statistical analysis*

Normal distribution of data was assessed by the Shapiro-Wilk test. Non-normally distributed variables were log-transformed before statistical analysis. The nutrients, dietary GI, and dietary GL were energy adjusted using the residual method as previously applied<sup>11,23</sup>. The comparison of nutrients consumption among lower or higher dietary GL (estimated by median) was performed by t test. Such methodological procedure of dividing participants into groups of risk has been used in epidemiologic study previously<sup>8</sup>.

To evaluate the associations of dietary GL, available carbohydrate and dietary GI with FFA and with TG/HDL-c ratio we used linear multiple regression controlled by the occurrence of central obesity (waist circumference  $\geq 94$  cm), red meat consumption (g/d), age (years) and energy intake (kcal/d). To evaluate the associations of dietary GL, available carbohydrate and dietary GI with 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and with 8-OHdG we used linear multiple regression controlled by previous confounding factors plus others important confounding factors for oxidative stress such as excessive alcohol consumption (yes/no), daily iron intake (mg/d) and current smoking status (yes/no).

In addition, the Spearman correlation coefficient was used to investigate the correlation of HOMA-IR with FFA and with TG/HDL as well as that of dietary GL with available carbohydrate and with dietary GI.

Data processing and analysis were performed using the software STATA version 9.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The P-value  $<0.05$  was considered as statistically significant.

## **Results**

Anthropometric, clinical and lifestyle characteristics of the participants are shown in table I. The mean BMI was equivalent to 25.5 kg/m<sup>2</sup> and the number of steps per day corresponded to 13,591. The central obesity occurrence (waist circumference  $\geq 94$  cm) was 31.2%.

**Table I**  
*Anthropometric, clinical and lifestyle characteristics of participants*

| Variables                            | Values <sup>a</sup> |
|--------------------------------------|---------------------|
| Age (years)                          | 50.6 ± 5.0          |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.5 ± 3.6          |
| Waist Circumference (cm)             | 89.1 ± 9.8          |
| Total body fat (%)                   | 21.0 ± 7.5          |
| HDL-C (mg/dL)                        | 47.9 ± 12.6         |
| HOMA-IR                              | 1.29 ± 1.09         |
| Triglycerides (mg/dL)                | 127.7 ± 86.0        |
| TG/HDL-C ratio                       | 3.0 ± 2.8           |
| Free fatty acid (mmol/L)             | 0.78 ± 0.30         |
| 8-OHdG (ng/mg creatinine)            | 8.7 ± 3.1           |
| 8-iso-PGF2α (ng/mg creatinine)       | 1.53 ± 1.22         |
| Central obesity n (%)                | 55 (31.2)           |
| Excessive alcohol consumption n (%)  | 29 (16.5)           |
| Number of steps: per day             | 13,591 ± 2,798      |
| Smoker n (%)                         | 26 (14.8)           |

Abbreviation: HDL-C, high density lipoprotein; TG/HDL-C ratio, ratio between triglycerides and high density lipoprotein; 8-iso-PGF2α, 8-iso-prostaglandin F2α; 8-OHdG, 8-hydroxydeoxyguanosine. <sup>a</sup>Values are mean ± SD of 176 individuals for continuous variables; and number (frequency) for categorical variables.

Regarding the dietary habits, according to the median of dietary GL consumed by participants, those subjects who consumed a diet with lower GL (<105.2 units) also consumed a lower GI diet, lower amount of carbohydrate, as well as higher amount of protein, fat, red meat and iron than those who consumed a diet with higher GL (≥ 105.2 units) (Table II).

Multiple linear regression models were applied to assess the relationship of dietary GL, dietary GI and available carbohydrate with blood lipid profile (FFA concentrations and TG/HDL-C ratio) and with the concentrations of oxidative stress markers. Interestingly, TG/HDL-C ratio and concentrations of FFA and of 8-OHdG, a marker of oxidative DNA damage were positively associated with dietary GL, regardless of interfering variables (Table III). Moreover, there was a

positive association of TG/HDL-C ratio and 8-OHdG concentrations with the dietary available carbohydrate, regardless of interfering variables. However, there were no associations between dietary GI and the evaluated variables (Table III).

Finally, was verified a positive correlation of blood lipid profile (TG/HDL-C ratio and FFA concentrations) with HOMA-IR (Fig. 1) as well as of dietary GL with available carbohydrate and dietary GI (Fig. 2).

## Discussion

This cross-sectional study was carried out to evaluate the association of habitual dietary GL with cardiometabolic risk factors in physically active Brazilian middle-aged men.

An important finding was the positive association of dietary GL with the TG/HDL-C ratio in this population, after adjustment for the confounding variables. The increased concentrations of TG and the reduced concentrations of HDL-C promoted by the consumption of high-carbohydrate diets may be related to decreased clearance of TG-rich particles. The clearance of TG occurs through the action of lipoprotein lipase (LPL) both in the TG stored in adipose tissue or skeletal muscle. In the skeletal muscle LPL is also involved in TG oxidation. However, the competition between chylomicron from enterocytes and VLDL-C particles (from liver) by LPL leads to its accumulation in plasma, which stimulates cholesterol ester transfer from HDL-C and LDL-C to those TG-rich lipoproteins. Subsequently, the content of TG from HDL-C particles could be hydrolyzed by hepatic lipase forming small particles of such lipoprotein that are rapidly removed via circulation<sup>24</sup>.

Similar results were reported in the Health Workers Cohort Study<sup>7</sup> with men and women aged 20 to 70 years and by other<sup>11</sup> in women (≥ 45 years) without diabetes/DCV showing a positive association of dietary GL with TG concentrations and a negative association with HDL-C concentrations. In contrast, a

**Table II**  
*Food and nutrient consumption, according to median energy-adjusted glycemic load intake*

|                        | Lower Glycemic Load<br>< 105.2 units | Higher Glycemic Load<br>≥ 105.2 units | P-value <sup>a</sup> |
|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Energy intake (kcal/d) | 1,421 ± 455.5                        | 1,518 ± 496.7                         | 0.174                |
| Glycemic Index         | 62.8 ± 3.7                           | 67.8 ± 6.1*                           | <0.001               |
| Carbohydrate (g/d)     | 176.2 ± 23.4                         | 220.6 ± 25.3*                         | <0.001               |
| Protein (g/d)          | 73.8 ± 12.3                          | 60.9 ± 9.6*                           | <0.001               |
| Fat (g/d)              | 50.7 ± 9.1                           | 36.6 ± 10.0*                          | <0.001               |
| Fiber (g/d)            | 21.9 ± 5.7                           | 23.7 ± 6.5                            | 0.063                |
| Iron (mg/d)            | 7.3 ± 1.2                            | 6.8 ± 1.2*                            | 0.002                |
| Red meat (g/d)         | 82.1 ± 39.7                          | 58.5 ± 22.0*                          | <0.001               |

Values are mean ± SD of 176 individuals. <sup>a</sup>P-value from Student *t*-test. \*denotes statistical difference from diet with lower glycemic load.



**Table III**  
Multiple linear regression models with glycemic load, available carbohydrate and glycemic index as main independent variable

| Dependent variables                                 | Main independent variable | $\beta$ | CI 95%               | R <sup>2</sup> | P-value |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|---------|----------------------|----------------|---------|
| Free fatty acid (mmol/L) <sup>a</sup>               | Glycemic load             | 0.311   | 0.02354 ; 0.5992     | 0.13           | 0.034*  |
|                                                     | Available carbohydrate    | 0.328   | -0.003749 ; 0.09513  | 0.12           | 0.078   |
|                                                     | Glycemic index            | 0.473   | -0.1368 ; 1.08449    | 0.11           | 0.127   |
| TG/HDL-C ratio <sup>a</sup>                         | Glycemic load             | 0.598   | 0.06646 ; 1.13069    | 0.19           | 0.028*  |
|                                                     | Available carbohydrate    | 0.747   | 0.0730 ; 1.4223      | 0.19           | 0.030*  |
|                                                     | Glycemic index            | 0.591   | -0.54334 ; 1.7256    | 0.17           | 0.305   |
| 8-iso-PGF2 $\alpha$ (ng/mg creatinine) <sup>b</sup> | Glycemic load             | 0.407   | -0.312702 ; 1.12710  | 0.12           | 0.266   |
|                                                     | Available carbohydrate    | 0.293   | -0.615624 ; 1.202685 | 0.12           | 0.525   |
|                                                     | Glycemic index            | 0.964   | -0.5336651 ; 2.46290 | 0.12           | 0.205   |
| 8-OHdG (ng/mg creatinine) <sup>b</sup>              | Glycemic load             | 0.432   | 0.1382791 ; 0.726494 | 0.11           | 0.004*  |
|                                                     | Available carbohydrate    | 0.614   | 0.244211 ; 0.98540   | 0.12           | 0.001*  |
|                                                     | Glycemic index            | 0.222   | -0.4102 ; 0.85448    | 0.03           | 0.489   |

Abbreviation:  $\beta$ , beta coefficient; CI, confidence interval; TG/HDL-C ratio, ratio between triglycerides and high density lipoprotein; 8-iso-PGF2 $\alpha$ , 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$ ; 8-OHdG, 8-hydroxydeoxyguanosine. \*P-value from the linear regression model adjusted for occurrence of central obesity (waist circumference  $\geq$  94 cm), red meat intake (g/d), age (years) and energy intake (kcal/d). <sup>b</sup>P-value from the linear regression model adjusted for occurrence of central obesity (waist circumference  $\geq$  94 cm), red meat intake (g/d), age (years), energy intake (kcal/d), excessive alcohol consumption (yes/no), iron intake (mg/d) and current smoking status (yes/no). \*denotes significant relationship.

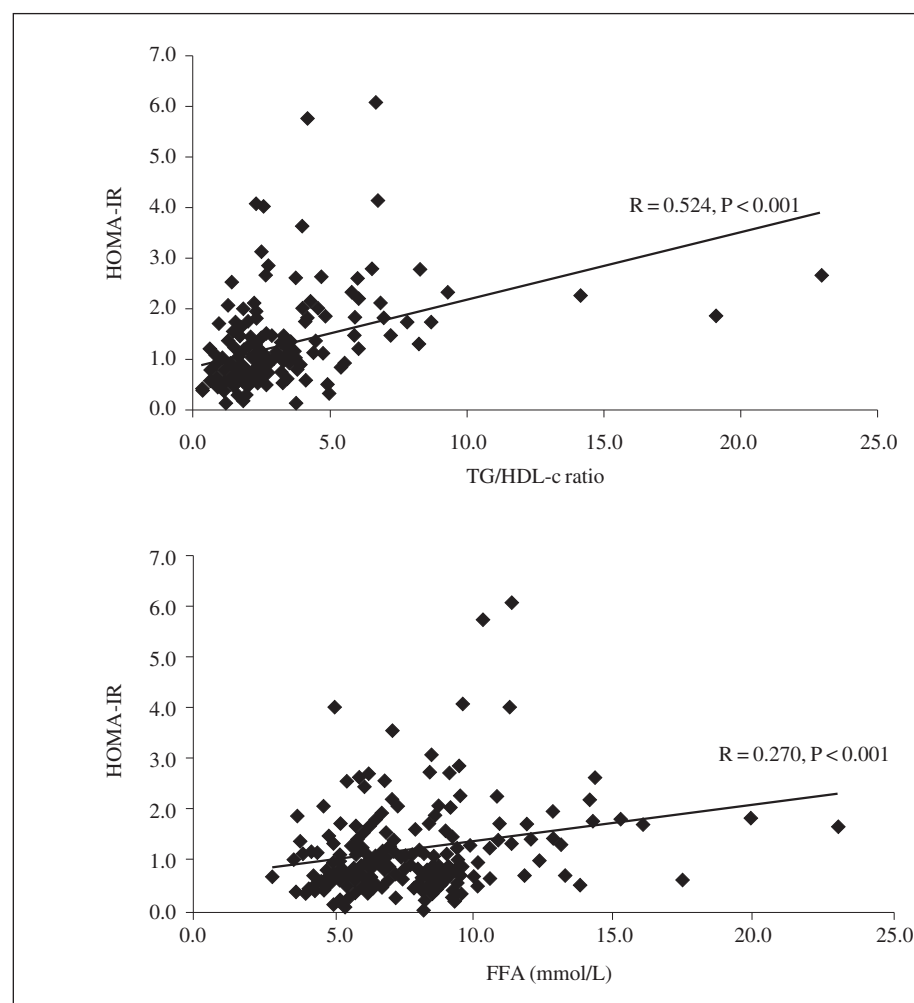


Fig. 1.—Spearman's correlation coefficients (R) for HOMA-IR and lipid profile (TG/HDL-C ratio, ratio between triglycerides and high density lipoprotein; FFA, free fatty acids concentrations).



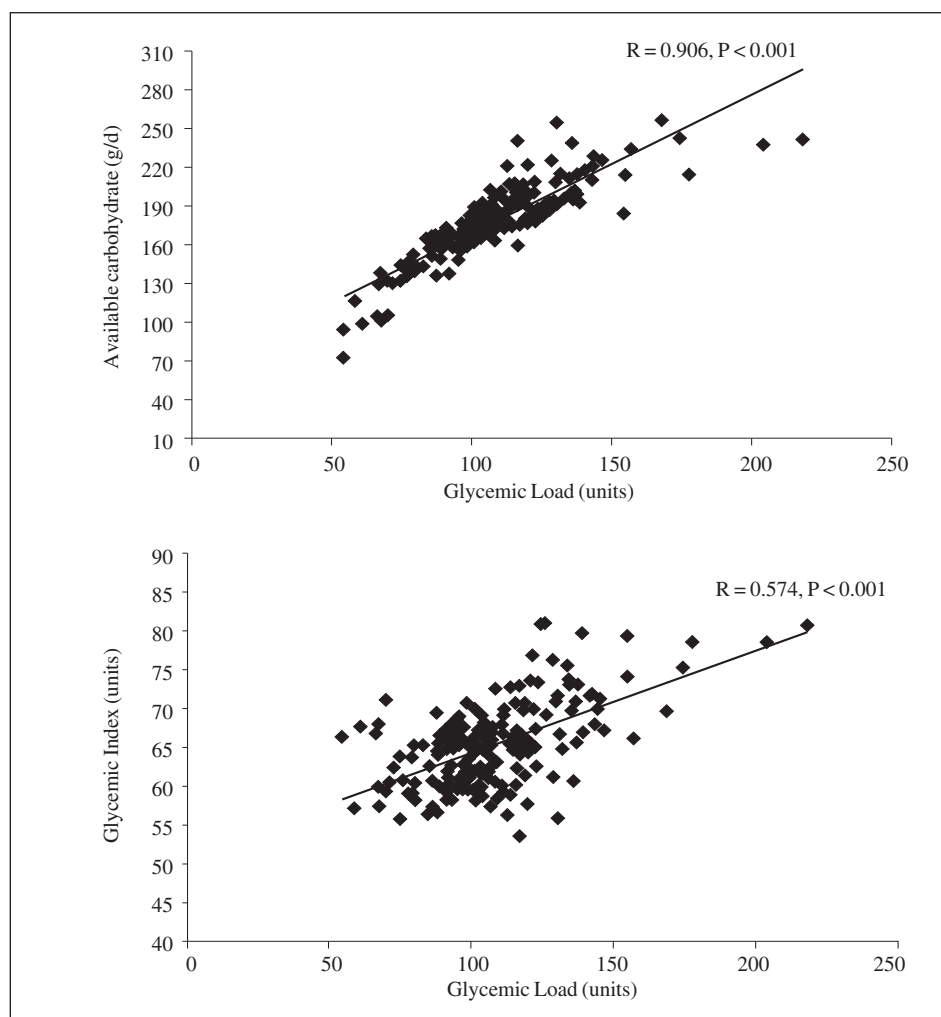


Fig. 2.—Spearman's correlation coefficients ( $R$ ) for dietary glycemic load and available carbohydrate and dietary glycemic index.

randomized clinical trial demonstrated that despite the reduction in dietary GL, no association of this change with improvements in TG and HDL-C concentrations was found in middle-aged men and women<sup>23</sup>. It is possible that the results reported by Lin et al.<sup>23</sup> reflects the impact of the food intake under-reporting on GL classification and on its association with risk factors.

Hypertriglyceridemia induced by high-carbohydrate diets can also be triggered by insulin resistance due to stimulation of lipolysis and consequently an endogenous overproduction of FFA and VLDL-C<sup>25</sup>. Moreover, the glucose and insulin concentrations increase considerably in the period immediately after consumption of high GI/GL diet while in the period 4 to 6 hours postprandial there is glycaemia reduction and possibility hypoglycemia, which leads to increased release of counter-regulatory hormones, and consequently the increase in glycaemia and FFA levels<sup>27</sup>. In fact our results show a positive association of FFA levels with dietary GL, as well as, a positive correlation of insulin resistance (HOMA-IR) with FFA levels and with TG/HDL-C ratio.

The inverse relationship between HDL-C and CVD risk is well established inasmuch as HDL-C exerts antioxidant, anticoagulant, antiplatelet and antiathero-

genic functions<sup>28</sup>. Moreover, high concentrations of FFA<sup>29</sup> and TG/HDL-C ratio<sup>30</sup> may favor the increase of CVD risk. Thus, our results indicate that the increase in dietary GL is a possible risk factor for CVD, even in physically active individuals.

The practice of walking (metabolic equivalent hours per day walk) was associated with lower CVD risk in a cohort study that included the participation of men and women<sup>14</sup>. In addition, daily walking can attenuate the fasting TG concentrations and remnants particles in response to high-carbohydrate intake<sup>31</sup>. However, dietary GL was not assessed by Koutsari et al.<sup>31</sup> and in other study<sup>14</sup> the association of physical activity with dietary intake was not investigated. Thus, it is still not yet clear whether the walking (directly related to number of steps) may actually attenuate the deleterious effects of dietary high GL on cardiometabolic risk factors manifestation.

Postprandial hyperglycemia also has been related to oxidative stress<sup>3,2</sup> possibly due to increased production of free radicals by the non-enzymatic glycation; auto-oxidation of glucose; and intracellular activation of the polyol pathway, which produces an imbalance in the NADH/NAD<sup>+</sup> ratio<sup>33</sup>. In this context, another important result obtained in this study was the positive asso-

ciation between dietary GL and urinary 8-OHdG, an oxidative DNA damage marker.

Besides postprandial hyperglycemia, oxidative stress may be a consequence of a reduction in the antioxidant activity<sup>34</sup>. However, since HDL-C has antioxidant function<sup>35</sup> and a negative association of dietary GL with this lipoprotein was demonstrated in the present study, we performed complementary analysis and observed a negative correlation between 8-OHdG and HDL-C ( $R = -0.153$ ,  $P\text{-value} = 0.04$ ). This outcome indicates that the pro-oxidant effect of dietary GL could also be related to reduced HDL-C concentrations.

Our results showed no association between dietary GL and the lipid peroxidation marker, 8-iso-PGF2. In concert, a crossover study showed no significant changes in the fasting urinary isoprostane concentrations in young men ( $29.4 \pm 4.4$  years) after the consumption of high or low GI<sup>36</sup>. Another cross-sectional study reported that plasma malondialdehyde concentrations, but not isoprostane, increased linearly with the increase in GL in healthy men and women ( $46.7 \pm 13.5$  years)<sup>9</sup>. In view of these results, investigations are needed to further test the relationship between dietary GL and changes in the concentrations of 8-iso-PGF2 $\alpha$ .

It is noteworthy that in the present study, we observed a strong correlation of dietary GL with available carbohydrate consumption and a moderate correlation between dietary GI and dietary GL. Similar results were obtained in the Women's Health Study conducted in postmenopausal women without diagnosis of CVD or cancer<sup>11</sup> and in another study involving healthy men and women (18-75 years)<sup>9</sup>. These outcomes suggest that the available carbohydrate but not the dietary GI explains better the statistical results obtained for dietary GL.

Some limitations of the current study should be noted. First, since this is a cross-sectional, the results showed here must be cautiously considered as we cannot assure that the observed associations show a cause/effect relationship, although we controlled potential interfering variables. Second, further studies involving larger numbers of physically active individuals and/or with longitudinal design should be conducted before considering the application of these results at the population level.

In summary, the data presented in this cross-sectional study showed that dietary GL was positively associated with blood lipid profile (TG/HDL-C ratio and FFA concentrations) and with oxidative stress marker (8-OHdG) in physically active men. These results indicate the potentially harmful influence of the consumption of higher GL diets on cardiometabolic risk factors, even in physically active subjects.

## Acknowledgments

This study was supported by the Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais

(FAPEMIG, Brazil, CDS-APQ-02189-10). The authors thank the nursing staff for excellent technical assistance and the students, who helped in the fieldwork of the study. AJN, MCGP and RCGA are CNPq fellows.

## References

1. World Health Organization. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
2. Sanchez-Muniz FJ. Dietary fibre and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 2012; 27: 31-45.
3. Rique ABR, Soares EA, Meirelles CM. Nutrition and exercise on cardiovascular disease prevention and control. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8: 244-54.
4. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
5. Brand-Miller JC. Glycemic load and chronic disease. *Nutr Rev* 2003; 61: S49-55.
6. Radhika G, Ganesan A, Sathya RM, Sudha V, Mohan V. Dietary carbohydrates, glycemic load and serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations among South Indian adults. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 413-20.
7. Denova-Gutierrez E, Huitron-Bravo G, Talavera JO, Castanon S, Gallegos-Carrillo K, Flores Y et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and coronary heart disease. *J Nutr Metab* 2010. DOI: 10.1155/2010/170680.
8. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 560-6.
9. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 70-6; quiz 266-7.
10. Brand-Miller JC, Griffin HJ, Colagiuri S. The carnivore connection hypothesis: revisited. *J Obes* 2012; 2012: 258624.
11. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 2008; 57: 437-43.
12. Afaghi A, Ziaee A, Afaghi M. Effect of low-glycemic load diet on changes in cardiovascular risk factors in poorly controlled diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 991-5.
13. Armendariz-Anguiano AL, Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Hurtado-Ayala L. Effect of a low glycemic load on body composition and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in overweight and obese subjects. *Nutr Hosp* 2011; 26: 170-5.
14. Williams PT, Thompson PD. Walking Versus Running for Hypertension, Cholesterol, and Diabetes Mellitus Risk Reduction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2013; 33: 1085-91.
15. Cocate PG, de Oliveira A, Hermsdorff HH, Alfenas RD, Amorim PR, Longo GZ et al. Benefits and relationship of steps walked per day to cardiometabolic risk factor in Brazilian middle-aged men. *J Sci Med Sport* 2013. DOI: 10.1016/j.jsams.2013.04.017.
16. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004; 34: 1-8.
17. Ribeiro AB, Cardoso MA. Development of a food frequency questionnaire as a tool for programs of chronic diseases prevention. *Rev Nutr* 2002; 15: 239-45.
18. Cocate PG, Natali AJ, de Oliveira A, Alfenas RC, Peluzio MCG, Longo GZ et al. Red but not white meat consumption is associated with metabolic syndrome, insulin resistance and lipid peroxidation in Brazilian middle-aged men *Eur J Prev Cardiol* 2013. DOI: 10.1177/2047487313507684.

19. Sydney University Glycemic Index Research Service (SUGiRS) GI database. Sydney: University of Sydney; 2012. <http://www.glycemicindex.com/> (2012, accessed 08 January 2012).
20. Aschner P, Buendia R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 243-7.
21. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências (Ambulatory medicine: conducts evidence-based primary care). Artmed: Porto Alegre, Brazil, 2004.
22. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-5.
23. Lin PH, Chen C, Young DR, Mitchell D, Elmer P, Wang Y et al. Glycemic index and glycemic load are associated with some cardiovascular risk factors among the PREMIER study participants. *Food Nutr Res* 2012; 56.
24. Polacow VO, Lancha Junior AH. [High-carbohydrate diets: effects on lipid metabolism, body adiposity and its association with physical activity and cardiovascular disease risk]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 389-400.
25. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-33.
26. Cocate PG, Pereira LG, Marins JC, Cecon PR, Bressan J, Alfenas RC. Metabolic responses to high glycemic index and low glycemic index meals: a controlled crossover clinical trial. *Nutr J* 2011; 10: 1.
27. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-23.
28. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1283-99.
29. Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients* 2013; 5: 498-508.
30. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009; 157: 548-55.
31. Koutsari C, Karpe F, Humphreys SM, Frayn KN, Hardman AE. Exercise prevents the accumulation of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants seen when changing to a high-carbohydrate diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1520-5.
32. Vidigal FC, Cocate PG, Pereira LG, Alfenas RCG. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1391-8.
33. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl. 3): S45-9.
34. Gohil JT, Patel PK, Gupta P. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defence in subjects of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61: 638-40.
35. Badrnya S, Assinger A, Volf I. Native High Density Lipoproteins (HDL) Interfere with Platelet Activation Induced by Oxidized Low Density Lipoproteins (OxLDL). *Int J Mol Sci* 2013; 14: 10107-21.
36. Botero D, Ebbeling CB, Blumberg JB, Ribaya-Mercado JD, Creager MA, Swain JF et al. Acute effects of dietary glycemic index on antioxidant capacity in a nutrient-controlled feeding study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1664-70.



## Caso clínico

# Acrodermatitis enteropática en paciente con ileostomía de alto débito

Sonia Junquera Bañares<sup>1</sup>, Eugenio Oria Mundín<sup>2</sup> and José Ignacio Botella-Carretero<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Navarra. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

## Resumen

La deficiencia de zinc es relativamente frecuente en ciertas patologías, pero su manifestación clínica es rara. Se expone el caso de un paciente que ingresó con cuadro de deshidratación hiponatémica e insuficiencia prerrenal secundaria por ileostomía de alto débito e intolerancia oral. Aunque se normalizó el débito de la ileostomía al tercer día del ingreso y los niveles plasmáticos de zinc iniciales fueron normales, el paciente después de estar con NPT suplementada con 13 mg/día de zinc, sufrió una deficiencia severa de zinc con acrodermatitis enteropática que se resolvió completamente después de una semana con 26,5 mg/día. Sin embargo, los niveles plasmáticos no se normalizaron hasta pasado un mes de estar en tratamiento con estas macrodosis de zinc. El zinc plasmático no es un buen indicador de los depósitos de zinc en el organismo, y muchas veces, su alteración es un indicador tardío de deficiencia. Tampoco se observa una correlación entre la mejoría clínica y la normalización de sus niveles, siendo frecuente la resolución clínica a los pocos días de la suplementación sin detectarse aumento de zinc en plasma.

(Nutr Hosp. 2014;29:452-455)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7136

Palabras clave: *Ileostomía alto débito. Acrodermatitis enteropática. Zinc.*

## ENTEROPATHIC ACRODERMATITIS IN A PATIENT WITH HIGH-OUT-PUT ILEOSTOMY

## Abstract

Zinc deficiency is relatively common in certain pathologies, although its clinical manifestation is uncommon. We present the case of a patient who was admitted presenting hyponatremic dehydration and pre-renal failure secondary to high-output ileostomy and oral intolerance. Although the ileostomy output was normalized within 3 days of admission and initial zinc plasma levels were normal, after being fed with TPN supplemented with 13 mg/day of zinc, he suffered a severe zinc deficit with enteropathic acrodermatitis that was completely resolved after one week with 26.5 mg/day. However, plasma levels did not return to normal until one month on therapy with high doses of zinc. Zinc plasma levels are not a good indicator of zinc stores in the body and many times their changes are a late indicator of zinc deficit. There is not a correlation between the clinical improvement and normalization of zinc levels, being common the clinical resolution within few days of the supplementation without observing an increase of zinc plasma levels.

(Nutr Hosp. 2014;29:452-455)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7136

Key words: *High-output ileostomy. Enteropathic acrodermatitis. Zinc.*

## Introducción

La aparición de ileostomía de alto débito (IAD) (> 2000 cc/día) es una complicación metabólica relativamente frecuente con una incidencia del 16% en la fase precoz ( $\leq$  3 semanas postcirugía) y del 5.7% en la fase tardía (> 3 semanas). Puede dar lugar a alteraciones hidroelectrolíticas, con depleción de agua, sodio y magnesio, y en menor medida, de selenio, zinc y cobre; así como complicaciones renales y desnutrición<sup>1</sup>.

Entre las causas de IAD se encuentran: remanente de intestino delgado residual menor de 200 cm en ausencia de colon, sepsis intraabdominal, obstrucción parcial o intermitente del intestino delgado, enteritis infecciosa, suspensión brusca de esteroides u opiáceos, enfermedad recurrente en el remanente intestinal y sobrecrecimiento bacteriano<sup>2</sup>. En algunas series identifican la pseudobstrucción del intestino delgado como la causa más frecuente<sup>3</sup>.

Por otro lado, la hipozinquemia se debe a pérdidas por deposiciones, fístula y aspirado nasogástrico y sus requerimientos se ven incrementados en pacientes con ileostomía, fístulas y diarrea profusa<sup>4</sup>.

Se presenta el caso de un paciente con acrodermatitis enteropática por deficiencia adquirida severa de zinc que apareció al mes de estar con nutrición parenteral total (NPT) adecuadamente suplementada en el contexto de un cuadro suboclusivo sobre IAD.

**Correspondencia:** Sonia Junquera Bañares.

Hospital de Navarra.

Irunlarrea, 3.

31007 Pamplona.

E-mail: sojuba@hotmail.com

Recibido: 13-XI-2013.

Aceptado: 14-XI-2013.

## Caso clínico

Varón de 34 años de origen marroquí y con antecedentes de cirugía previa 8 meses antes en su país, acude a Urgencias por astenia, aumento del débito por ileostomía de 3-4 litros diarios e intolerancia oral de varios días de evolución. En los informes constaba que se le había practicado enterólisis por un cuadro suboclusivo que no respondió a tratamiento médico. En el postoperatorio presentó retraso del vaciado gástrico e íleo prolongado, por lo que tuvo que ser reintervenido, realizándole una colectomía derecha ampliada, anastomosis gastroyeyunal, ileostomía lateral derecha y colostomía lateral izquierda. Se le extirparon 14 cm de íleon y 140 cm de colon, sin encontrar lesiones específicas en el estudio anatomopatológico. El paciente refería antecedentes de cuadros suboclusivos desde la infancia de etiología no filiada.

En la exploración física se destaca malestar general, signos de deshidratación severa de mucosas, signo del pliegue positivo y palidez mucocutánea. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación de forma difusa sin signos de irritación peritoneal. Estomas en buen estado salvo alto débito por ileostomía de unos 2300 cc/día. Auscultación cardíaca y pulmonar normales, TA 90/60 mmHg, FC 95 lpm y Tª 35,6°C. Se le realizó análisis de sangre (Tabla I), de orina y pruebas complementarias que fueron normales. Posteriormente, fue ingresado en el Servicio de Cirugía, donde se comenzó a rehidratar con soluciones isotónicas iv de sue-

ro salino, electrolitos y glucosa, y se instauró tratamiento con loperamida y esomeprazol a dosis altas. Al tercer día, el débito por la ileostomía disminuyó a 600 cc/día, y ya restauradas las alteraciones hidroelectrolíticas, y ante la intolerancia oral del paciente, se comenzó NPT suplementada con una ampolla de complejo multivitamínico y otra de multiligoelementos (zinc 6,5 mg/día); y tres días después, se aumentó la dosis de multiligoelementos a dos ampollas (zinc 13 mg/día), manteniéndose durante los siguientes 21 días. Después de estar 4 semanas con NPT, el paciente comienza con diarrea intensa y lesiones cutáneas. Se trata de lesiones bien delimitadas, pruriginosas, con placas erosivas con descamación y zonas eritodérmicas en zonas periorificiales de cara, periné, genitales y partes acras compatibles con dermatitis de tipo carencial (imagen no disponible por falta de autorización del paciente). Se comenzó con la administración de 2 ampollas de zinc iv al día y se retiró 1 ampolla de multiligoelementos de la NPT (26,5 mg/día de zinc), al tiempo que se solicitaron pruebas complementarias para el estudio de la diarrea. En la gastroscopia no se observó nada destacable, visualizándose en antro hacia cara posterior la gastroenteroanastomosis realizada previamente. Al realizar colonoscopia, se visualizó en recto y a lo largo de todo el muñón cólico, lesiones con aspecto de diana y una mucosa edematosa y muy friable que sangraba con el simple roce del endoscopio. Se descartó la presencia de fístulas en ambos segmentos. Se tomaron muestras para estudios microbiológicos que fueron negativos y

**Tabla I**  
*Determinaciones analíticas desde su ingreso desde urgencias hasta el alta y posterior revisión*

|                                         | 22 ago | 26 ago | 16 sep | 18 sep | 23 sep | 2 oct | 9 oct | 14 oct | 22 oct | 27 oct | 5 nov | Revisión |
|-----------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|----------|
| Hb (13-18 g/dL)                         | 16,6   | 8,9    | 12     | 11,1   | 10     | 9,8   | 8,1   | 8,3    | 12,2   | 12     | 11,6  | 14,4     |
| Linfocitos (0,7-4 x 10 <sup>9</sup> /L) | 1,6    | 1,7    | 1,6    | 1,1    | 1,3    | 1,1   | 1,3   | 1,4    | 1,5    | 1,4    | 1,2   | 2,2      |
| Urea (10-50 mg/dL)                      | 128    | 25     | 57     | 49     | 40     | 34    | 34    | 36     | 70     | 68     | 49    | 36       |
| Creatinina (0,6-1,2 mg/dL)              | 2,7    | 0,7    | 0,9    | 0,8    | 0,9    | 0,9   | 0,9   | 0,9    | 1,2    | 1,1    | 1     | 1,2      |
| GOT (0-37 U/L)                          | 23     | 22     | 18     | 18     | 16     | 18    | 20    | 18     | 52     | 50     | 95    | 42       |
| GPT (0-41 U/L)                          | 28     | 25     | 23     | 22     | 20     | 25    | 21    | 19     | 45     | 60     | 134   | 33       |
| GGT (0-41 U/L)                          | 60     | 52     | 45     | 39     | 35     | 57    | 76    | 86     | 143    | 221    | 399   | 46       |
| Fosfatasa alcalina (40-129 U/L)         | 54     | 64     | 58     | 51     | 42     | 67    | 66    | 56     | 52     | 89     | 251   | 80       |
| Colesterol total (110-220 mg/dL)        | 94     | 67     | 71     | 79     | 96     | 89    | 87    | 91     | 108    | 107    | 110   | 134      |
| Proteínas totales (6-8 g/dL)            | 9,5    | 6,1    | 6,5    | 6,4    | 5,7    | 6     | 5,5   | 5,8    | 7,5    | 7,5    | 7     | 7,7      |
| Na (135-145 mmol/L)                     | 126    | 134    | 126    | 130    | 136    | 134   | 135   | 139    | 132    | 132    | 136   | 135      |
| Cl (101-111 mmol/L)                     | 96     | 110    | 97     | 100    | 102    | 98    | 100   | 104    | 93     | 93     | 108   | 4,3      |
| K (3,6-5 mmol/L)                        | 4,1    | 3      | 3,4    | 4,3    | 4,6    | 4,5   | 4,2   | 4,4    | 4      | 3,6    | 4,1   | 103      |
| Ca (8,1-10,4 mg/dL)                     | 10,6   | 9      | 9,5    | 9,8    | 8,7    | 8,5   | 8,1   | 8,5    | 9,5    | 9      | 9     | 8,2      |
| P (2,7-4,5 mg/dL)                       | 4,6    | 3      | 2,7    | 3,5    | 5,5    | 4,6   | 5,6   | 6,6    | 5,5    | 5,1    | 4,9   | 3,6      |
| Mg (1,5-2,6 mg/dL)                      | -      | 1,7    | -      | 1,8    | 2      | 1,7   | 1,9   | 1,9    | 2      | -      | 1,8   | 2,1      |
| Zn (60-150 micr/dL)                     | -      | 59     | 38     | 31     | 40     | 14    | 13    | 7,4    | 14     | 16     | 60    | 85       |
| Fe (59-158 micr/dL)                     | -      | 68     | 57     | 76     | 54     | 34    | 25    | -      | 95     | 100    | 96    | 105      |
| Vitamina B12 (179-1132 ng/L)            | -      | 975    | -      | -      | 820    | 795   | -     | 805    | -      | -      | 948   | 854      |
| Ácido fólico (3-17 micr/L)              | -      | 8,2    | -      | -      | 5,3    | 4,2   | -     | 6,2    | -      | -      | 4,83  | 6,5      |
| Calcidiol (19-57 micr/L)                | -      | 44     | -      | -      | 38     | 46    | -     | 42     | -      | -      | 41    | 49       |
| Albumina (3,5-5,2 g/dL)                 | -      | 3,3    | 3,7    | 3,5    | 3,2    | 3,1   | 3     | 3      | 3,8    | 4,1    | 3,8   | 4,6      |
| Transferrina (200-360 mg/dL)            | -      | 172    | 165    | 216    | 184    | 171   | 164   | 164    | 219    | 220    | 205   | 260      |
| Prealbumina (20-40 mg/dL)               | -      | 21,6   | 19,3   | 24,2   | 21,4   | 17,1  | 16,7  | 16,5   | 29,4   | 32,1   | 27,8  | 35,9     |
| Proteína enlazante retinol (3-6 mg/dL)  | -      | 4,5    | 4,02   | 4,41   | 3,46   | 2,8   | 2,87  | 2,51   | 5,56   | 6,39   | 4,76  | 5,89     |



en el análisis anatomopatológico se observó atrofia vellositaria e inflamación crónica de la mucosa intestinal, sin otros datos de interés. A las 48 horas de comenzar con la dosis extra de zinc, las lesiones dérmicas mejoraron espectacularmente, desapareciendo por completo a los siete días, al tiempo que cesó también la diarrea. Sin embargo, los niveles plasmáticos de zinc apenas se modificaron hasta la cuarta semana de tratamiento a pesar de las macrodosis de zinc que fueron administradas (Fig. 1).

## Discusión

Las manifestaciones clínicas del déficit adquirido de zinc fueron descritas en 1942 por Danbolt y Cross, como “erupción acral asociada a diarrea”, pero no fue hasta 1973 cuando Moynahan y Barnes relacionan la clínica de la enfermedad con niveles bajos de zinc plasmático, demostrando, además, la mejoría del cuadro tras aportar suplementos de zinc<sup>5</sup>.

Aparte de las lesiones cutáneas y la diarrea observada en nuestro paciente, existen otras manifestaciones clínicas que se pueden detectar en esta deficiencia como son: alopecia difusa en cuero cabelludo y genitales; nictalopía por alteración del metabolismo de la vitamina A; hipogonadismo con disminución de libido, testosterona y recuento de espermatozoides; anorexia con posible alteración del gusto y del olfato; alteración de la función inmune; alteración de la cicatrización; intolerancia a la glucosa por disminución de la secreción de insulina y aumento de la resistencia de la misma en tejidos y apatía e irritabilidad con disminución del ánimo.

El zinc es el segundo elemento traza más prevalente en el cuerpo después del hierro con una reserva de 3 g en comparación con la del hierro que es de unos 3,5-4 g. El 95% del zinc corporal es intracelular y se encuentra uni-

do a proteínas en casi todas las células del organismo. Su movilización entre tejidos es baja, y en casos de deficiencia, su concentración en ellos no cambia significativamente, salvo en sangre, leche, piel, pelo e hígado. Se absorbe en duodeno y yeyuno entre el 20-40% del zinc ingerido por medio de proteínas transportadoras específicas como son la ZnT y la Zip4. Su absorción es regulada negativamente por la metalotioneína, cuya síntesis se induce al aumentar la ingesta de alimentos ricos en zinc, y en patologías de origen inflamatorio. La metalotioneína también tiene una fuerte avidez por el cobre disminuyendo su absorción. Por ello, dosis diarias de 25 a 150 mg de acetato de zinc, pueden inducir una deficiencia de cobre. Los requerimientos diarios de zinc son de 8 mg en mujeres y 11 mg en hombres<sup>6</sup>.

El zinc juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y vitaminas, participa en el crecimiento y desarrollo, proliferación celular, reparación y cicatrización tisular. Estabiliza las membranas celulares y protege su integridad mediante la reducción de radicales libres y previniendo la peroxidación lipídica. Estas funciones son capaces de explicar el dramático efecto que tiene la deficiencia de zinc en los tejidos corporales con alto recambio celular como epitelio y mucosa intestinal. Se cree que es la apoptosis la base patogénica de los cambios cutáneos que se observan en la deficiencia de zinc, comprobándose a nivel experimental que la apoptosis se puede inducir muy rápidamente con valores muy bajos de zinc, y de forma más lenta si la deficiencia no es tan marcada. Esto podría explicar las diferentes presentaciones clínicas que se pueden observar en los pacientes con deficiencia de zinc<sup>7</sup>.

Las recomendaciones del aporte de zinc diario en la NPT varían dependiendo de las sociedades: AMA 1979 recomendaba (2,5-4,0 mg), ASPEN 2002 (2,5-5,0 mg) y ESPEN 2004 (3,2-6,5 mg), existiendo poca evidencia acerca del aporte necesario para conseguir

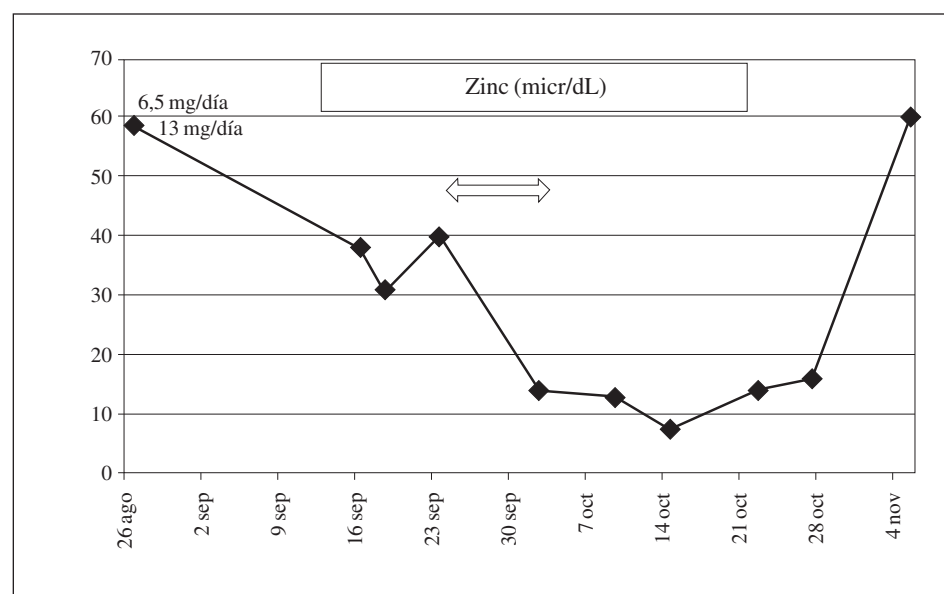


Fig. 1.—Niveles plasmáticos de zinc desde el ingreso hasta el alta y posterior revisión. La flecha indica el periodo durante el cual el paciente estuvo con clínica.

un adecuado funcionamiento en las distintas patologías<sup>4,8</sup>. Otros recomiendan un mínimo de 3 mg/día en pacientes sin pérdidas gastrointestinales y añadir hasta 12 mg/L en caso de pérdida por ileostomía<sup>6</sup>, y 36 mg/día en pacientes críticos con quemaduras extensas<sup>9</sup>.

En este paciente, la administración de 13 mg/día de zinc desde el tercer día de comenzar con NPT y la normalización del débito por ileostomía a 400-650 cc diarios desde el tercer día del ingreso, con un débito medio por ileostomía de 400-650 cc diarios, no sólo no fue suficiente para mantener los niveles de zinc iniciales, sino que hizo una deficiencia severa con clínica florida. Además, es muy probable que la cantidad de zinc que se le administró fuera superior a la prescrita, puesto que en las soluciones de dextrosa, aminoácidos y lípidos de las mezclas (MCT/LCT) que se utilizan en la nutrición parenteral (NP), se han detectado contaminantes como el cobre y zinc. En un estudio se observó que en 28 de 29 NP examinadas, había un contenido en zinc del 111-420% superior al prescrito<sup>10</sup>.

El zinc plasmático, a pesar de ser el indicador más utilizado para determinar las reservas de zinc corporal, tiene bastantes limitaciones. Se han descrito estados deficientes de zinc con niveles plasmáticos normales<sup>11</sup> y, en ocasiones, la detección de niveles bajos de zinc pueden ser un indicador tardío de deficiencia. Por otra parte, en determinadas circunstancias (inflamación, infección o traumatismo), pueden disminuir su concentración plasmática hasta en un 50% sin existir una deficiencia real. En situaciones de hipoalbuminemia tampoco es valorable su determinación en plasma, puesto que el transporte del hígado a los tejidos está comprometido.

A diferencia del cobre, para el zinc no se vio correlación entre las dosis del mismo administradas en la NP y los cambios plasmáticos. De hecho, en nuestro paciente y en los escasos pacientes publicados con deficiencia clínica de zinc, la mejoría clínica es muy rápida después de comenzar con la suplementación, mucho antes de que se produzcan cambios significativos en los niveles plasmáticos<sup>7,11</sup>. Sólo el 10-20% del zinc sanguíneo se encuentra en plasma y el resto en los hematíes. Por ello, el zinc en sangre total o en hematíes es más fiable que en plasma, puesto que refleja la "historia nutricional" en el periodo de vida del hematíe, al ser incorporado en el momento de la eritropoyesis. Otras determinaciones como el zinc leucocitario y la actividad de la 5'-nucleotidasa son más específicas y sensibles de un posible estado deficitario de zinc, pero poco accesibles para la mayoría de los laboratorios clínicos<sup>10</sup>.

Se expone este caso porque las manifestaciones clínicas por déficit de zinc son muy poco frecuentes, a pesar de la alta incidencia de pacientes en estados carenciales (enfermedad renal crónica, NPT prolongada, alcoholismo, postcirugía bariátrica, grandes quemados y pacientes con pérdidas gastrointestinales por diarrea,

fístula o ileostomía). Creemos que en este paciente la deficiencia de zinc fue la causa primaria de la diarrea, y ésta, a su vez, contribuyó a la depleción severa de zinc que precisó reposición con macrodosis del oligoelemento cuatro semanas hasta que se consiguió normalizar los niveles plasmáticos. En cuanto a la etiología de la dermatitis, aunque la deficiencia de selenio también podría explicarla y no se determinó, la desaparición de las lesiones de forma espectacular al aumentar la dosis de zinc, avalan a la deficiencia de zinc como la causa más probable de la dermatitis extensa que el paciente sufrió. A pesar de los niveles plasmáticos de zinc normales al ingreso, el paciente muy probablemente ya tendría depleción de zinc, similar a la que detectamos de sodio, por el alto débito por ileostomía los días previos; y después, la diarrea contribuyó a una depleción tan severa de zinc que se alcanzaron niveles plasmáticos tan bajos como nunca se han documentado en los casos publicados de deficiencia de zinc.

## Agradecimientos

Al Dr Alejandro Adrián Recalde (in memoriam) porque sin su trabajo y dedicación este paciente muy probablemente no hubiera salido adelante.

## Referencias

1. Arenas J, Rivera Irigoin R, Abilés J, Moreno Martínez F, Faus V. Hipomagnesemia severa en paciente con ileostomía de alto débito. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 310-3.
2. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis* 2011; 13 (2): 191-7.
3. 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 (6): 427-31.
4. Muñoz García M, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 37-47.
5. Rodríguez Bujaldón AL, Jiménez Puya RJ, Galán Gutiérrez M, Vázquez Bayo C, Vélez García-Nieto AJ, Moreno Giménez JC. Déficit adquirido de zinc secundario a nutrición parenteral total. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009; 37 (5): 213-6.
6. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 137: S7-S12.
7. Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, Gharami RC, Maiti A. Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J* 2012; 18 (3): 1.
8. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 152-5.
9. Btaiche IF, Carver OL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long-term home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35 (6): 736-47.
10. Menéndez AM, Weisstaub A, Montemarlo H et al. Relación entre la cantidad de cobre y zinc administrada a los pacientes críticos en la nutrición parenteral total y los niveles plasmáticos y eritrocitarios de cobre y zinc. *Nutr Hosp* 2008; 23 (4): 373-82.
11. Bae-Harboe YS, Solky A, Masterpol KS. A case of acquired zinc deficiency. *Dermatol Online J* 2012; 18 (5): 1.



## Caso clínico

# Síndrome de intestino corto causa de hipomagnesemia; importancia de su diagnóstico y tratamiento

F. B. García<sup>1</sup>, I. Sánchez<sup>2</sup>, F. Arrieta<sup>3</sup>, A. Calañas<sup>3</sup>, J. I. Botella-Carretero<sup>3</sup>, I. Zamarrón<sup>3</sup> y C. Vázquez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>R-4 Endocrinología y Nutrición. H.U. Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. <sup>2</sup>R-4 Endocrinología y Nutrición. HU Princesa. Madrid. <sup>3</sup>HU Ramón y Cajal. S Endocrinología y Nutrición. Unidad de Nutrición, Obesidad y Metabolismo adulto. Irycis. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). España.

## Resumen

El síndrome de intestino corto (SIC) es una entidad compleja caracterizada, por un estado malabsortivo secundario normalmente a una resección intestinal extensa que ocasiona alteraciones clínico, metabólicas y/o nutricionales debidas a la reducción de la superficie absorbente intestinal efectiva. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y el paciente, por el proceso malabsortivo, requiere un soporte nutricional para mantener sus requerimientos básicos, como en el caso que presentamos. La clínica asociada al SIC también está en función de la zona de intestino delgado afectada por la resección o la alteración funcional. Sabemos que los electrolitos son absorbidos predominantemente en el intestino delgado. La regulación de los niveles de iones/minerales se basa tanto en la absorción intestinal como en la excreción renal. Consideramos de interés la publicación del caso, dado lo excepcional de la pérdida aislada de magnesio secundaria al SIC. Comentamos los aspectos más destacables del mismo y revisamos la literatura.

(Nutr Hosp. 2014;29:456-459)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7048

Palabras clave: Síndrome de intestino corto. Malabsorción de magnesio. Hipomagnesemia.

## SHORT BOWEL SYNDROME CAUSE OF HYPOMAGNEAEMIA IMPORTANCE OF ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

### Abstract

The short bowel syndrome (SIC) is a complex entity characterized by a malabsorptive state usually secondary to extensive intestinal resection originating a clinical, metabolic and/or nutritional disorder due to the reduction of the effective intestinal absorptive surface. The diagnosis is essentially clinical and, due to the patients malabsorptive process, it requires nutritional support to maintain their basic requirements, as the case reported. The clinical features of SIC patients depend on the grade of the alteration of function of the the small intestine or the impairment secondary to the surgical resection. We know that electrolytes are absorbed predominantly in the proximal gut. The regulation of ion/mineral levels depend on both the intestinal absorption and the renal excretion. We present an unusual case of SIC with only low absorption of magnesium. We discuss the most outstanding aspects of the case and review the literature.

(Nutr Hosp. 2014;29:456-459)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7048

Key words: Short Bowel syndrome. Decrease absorption intestinal. Low magnesium.

## Introducción

Se denomina síndrome de intestino corto (SIC) a aquel cuadro que asocia diarrea, tránsito intestinal acelerado, malabsorción o pérdida de peso y de masa muscular, con la pérdida o disfunción del intestino delgado, secundaria a la resección del mismo<sup>1</sup>. Las consecuencias del SIC son la malabsorción, la desnutrición y los

trastornos hidroelectrolíticos. Cuando la resección ileal es inferior a 50 cm, ésta suele ser bien tolerada, siendo infrecuente el SIC.

El magnesio es un catión predominantemente intracelular, que interviene en multitud de reacciones enzimáticas, en la síntesis proteica y en fosforilaciones de procesos anaeróbicos, siendo indispensable para la vida<sup>1</sup>. También destaca por su papel en la regulación de los niveles de calcio, ya que un déficit severo de magnesio, produce resistencia a la acción de la hormona paratiroidea e hipocalcemia, derivando ello en una clínica de tetania, arritmias cardíacas (siendo la arritmia ventricular la de mayor riesgo para la vida de estos pacientes), debilidad o espasmos musculares y, a largo plazo, formación de litiasis renales<sup>2,3</sup>. La regulación de los niveles de magnesio se basa en la absorción intestinal y

**Correspondencia:** Francisco Arrieta Blanco.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Colmenar, km. 7,2.  
Madrid.  
E-mail: arri68@hotmail.com

Recibido: 6-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 19-X-2013.  
Aceptado: 22-X-2013.

en la excreción renal. Se ha señalado que en el SIC, el déficit de magnesio se produce fundamentalmente por una disminución en su absorción, originada por la acción quelante de los ácidos grasos en la luz intestinal, así como por una disminución de la superficie absorptiva y, ocasionalmente, por un aumento de su eliminación renal como consecuencia de un hiperaldosteronismo secundario a la disminución del volumen extracelular por las pérdidas gastrointestinales.

A continuación presentamos un caso de SIC con hipomagnesemia severa selectiva, dado lo excepcional del mismo, y comentamos su evolución y seguimiento.

### Caso clínico

Mujer de 55 años, con antecedentes personales de tabaquismo desde los 15 años y EPOC grado II. En mayo de 2012 se realizó tomografía computerizada (TC) de tórax, donde se observó un nódulo de 27 mm en lóbulo superior derecho, con probable infiltración de primera costilla. Fue diagnosticada de un tumor de Pancoast con un estadiaje inicial T4N0M0. En julio de 2012 recibió quimioterapia y radioterapia concomitante. Presentó una respuesta completa y, en octubre de 2012, se le realizó una lobectomía superior derecha videotoracoscópica y linfadenectomía. El postoperatorio fue tórpido, con shock séptico de origen respiratorio, insuficiencia cardíaca, fracaso renal agudo y requirió ingreso en UVI por insuficiencia respiratoria, precisando nutrición parenteral total (NPT). Allí permaneció ingresada 2 meses, hasta que fue trasladada a la planta, donde presentó un cuadro de abdomen agudo, practicándose una laparotomía exploradora. Tras observarse una ileítis con componente infeccioso y necrótico junto con asas isquémicas y abundante líquido libre de aspecto hemático antiguo y fecaloideo, se practicó resección de aproximadamente 60 cm de íleon terminal hasta válvula cecal y se dejó ileostomía terminal en fosa ilíaca derecha. Los cultivos fueron positivos para estafilococos y bacilos gram positivos, por lo que se inició tratamiento intravenoso empírico con piperacilina-tazobactam 4 g cada 8 horas y vancomicina 1 g cada 12 horas durante 14 días. La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta con dieta oral, suplementos hiperproteicos de nutrición enteral y complejo polivitamínico con minerales.

Un mes después del alta, la paciente volvió a acudir al hospital por disnea, fiebre, náuseas, vómitos alimentarios, febrícula, astenia, hiporexia y decaimiento importantes, acompañados de débito elevado por la ileostomía (1.500-2.000 mL/día). Se realizó una TC, observándose una colección postquirúrgica abundante en hemitórax derecho con probable fístula broncopleurale, ingresando en el Servicio de Cirugía Torácica. Se sospechó empiema y se colocaron dos drenajes "pigtail". Se inició antibioterapia con piperacilina-tazobactam 4 g cada 8 horas y vancomicina 1 g cada 12 horas a través de catéter central de inserción periférica (PICC) en miembro superior izquierdo. No era posible otro acceso central, ya que pre-

sentaba trombosis completa de vena yugular derecha por su larga estancia en la UVI. En la bioquímica general destacaba hipocalcemia (pese a tratamiento con Natecal® 2 comprimidos al día), hipopotasemia e hipomagnesemia que no presentaba previamente (Tabla I). Se inició tratamiento intravenoso con gluconato cálcico 1 ampolla de 10 mL al 10% cada 6 horas, sulfato de magnesio 2 gramos cada 24 horas y suplementos orales de potasio (1 Boi-K® cada 8 horas), calcio (Natecal® 2 comprimidos al día) y magnesio (2 comprimidos cada 8 horas), solicitándose consulta al Servicio de Nutrición. La paciente continuaba con diarrea líquida abundante por la ileostomía (más de 1500 mL/día), refería anorexia, astenia, decaimiento y calambres. Pese a la suplementación oral, continuaba con niveles indetectables de magnesio (< 0,6 mg/dL). Dada la baja ingesta y la mala tolerancia oral a los suplementos de magnesio, se decidió iniciar nutrición parenteral central por el PICC.

Tras la normalización hidroelectrolítica y un correcto aporte nutricional, la paciente fue intervenida para el cierre de la fístula broncopleurale. Una semana después de la cirugía, la paciente tomaba suplementos nutricionales y dieta por vía oral, mejorando los calambres y el estado anímico, sin necesidad de tratamiento antidepresivo. La hipomagnesemia aislada tardó 7 días en recuperarse, siendo dada de alta con suplementos nutricionales orales y magnesio a dosis de 1 comprimido cada 8 horas. Al no normalizarse completamente las cifras de magnesio y dada la buena tolerancia, se aumentó la dosis a 2 comprimidos cada 8 horas, consiguiendo remontar los niveles hasta límites dentro de la normalidad (Tabla I). Quedaron descartadas las pérdidas urinarias, con unos niveles de magnesio en orina indetectables (< 1,81 mg/dL), confirmando el diagnóstico de malabsorción intestinal.

### Discusión

La hipomagnesemia aislada, descrita por primera vez en 1930<sup>3</sup>, tiene una incidencia de hasta el 12% en pacientes hospitalizados. Es una entidad frecuentemente infradiagnosticada, dado que no se suele incluir en los diagnósticos diferenciales o no se contempla la posibilidad del déficit de dicho ion en patologías en las que su incidencia es relativamente alta. Se ha señalado que la clínica normalmente sólo aparece con niveles inferiores a 1,2 mg/dL y suele asociarse a hipocalcemia e hipopotasemia. En nuestro caso, además, la paciente presentaba calambres y depresión<sup>3,4</sup>. En la literatura revisada, encontramos un caso de una paciente japonesa con SIC asociado a hipocalcemia e hipopotasemia refractarias al tratamiento que, tras un estudio más profundo, se vieron ligadas a hipomagnesemia severa<sup>5</sup>. La hipomagnesemia en estas situaciones requiere aporte intravenoso de forma temporal o indefinida, según la evolución del cuadro. En casos severos, con niveles inferiores en sangre a 1 mEq/L (en nuestro caso indetectables), se administrará una carga de 2 g de sulfato de

**Tabla I**  
*Evolución de la magnesemia, magnesiuuria, calcemia, fosforemia, natremia y kaliemia del caso*

| Fecha    | Mg <sup>2+</sup> (mg/dL) | Mg <sup>2+</sup> orina (mg/dL) | Ca <sup>2+</sup> (mg/dL) | P <sup>3+</sup> (mg/dL) | Na <sup>+</sup> (mmol/L) | K <sup>+</sup> (mmol/L) | Observaciones                                               |
|----------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 13/11/12 | 1,8                      |                                | 9,4                      | 3,0                     | 142                      | 4,3                     |                                                             |
| 17/12/12 | 1,6                      |                                | 8,8                      | 4,2                     | 133                      | 4,5                     | Post-abdomen agudo + ileostomía                             |
| 12/01/13 |                          |                                | 8,7                      |                         | 135                      | 3,7                     | Alta                                                        |
| 16/02/13 |                          |                                | 7,4                      |                         | 132                      | 3,5                     | Ingreso por vómitos y fiebre                                |
| 25/02/13 | <0,6                     |                                | 6,8                      | 3,6                     | 142                      | 3,2                     | Inicio de calcio y magnesio oral                            |
| 01/03/13 | <0,6                     |                                | 7,5                      | 3,7                     |                          |                         | Inicio de calcio y magnesio iv                              |
| 02/03/13 | 0,74                     |                                | 8,0                      |                         | 134                      | 4,4                     |                                                             |
| 05/03/13 | 1,7                      |                                | 9,1                      | 3,5                     | 135                      | 4,4                     | Suspensión de aporte iv.<br>Mantenimiento con magnesio oral |
| 20/03/13 | 1,2                      |                                | 9,2                      |                         | 137                      | 4,5                     | Suspensión de aporte oral de magnesio post-cirugía          |
| 25/03/13 | 1,2                      |                                | 9,2                      | 4,4                     | 136                      | 4,7                     |                                                             |
| 01/04/13 | 1,05                     |                                | 9,1                      | 4,7                     | 134                      | 4,7                     | Reinicio de aporte oral de magnesio                         |
| 06/04/13 | 1,11                     |                                | 9,8                      |                         | 135                      | 4,7                     |                                                             |
| 11/04/13 | 1,2                      |                                | 8,8                      |                         |                          |                         | Magnesio oral 1 comprimido/8 horas                          |
| 09/07/13 | 1,3                      | < 1,81                         | 9,0                      | 3,5                     | 135                      | 4,2                     | Magnesio oral 2 comprimidos/8 horas                         |

Rangos de normalidad: Magnesio (1,4-2,4 mg/dL)  
Calcio (8,7-10,3 mg/dL)  
Fósforo (2,7-4,5 mg/dL)  
Sodio (135-148 mmol/L)  
Potasio (3,5-5,5 mmol/L)

magnesio, seguida de una dosis de mantenimiento de 4-6 g/día durante 3 a 5 días, siempre y cuando la función renal sea normal<sup>2</sup>. Las dosis necesarias variarán en función de los niveles de magnesio y la presencia de síntomas. Algunos casos se muestran refractarios a este tratamiento, especialmente si se acompañan de déficit de 1,25 OH-Vitamina D3, que disminuye la reabsorción de magnesio a nivel renal. El tratamiento con 1,25 OH-Vitamina D3 ha mostrado su utilidad en esta situación<sup>6</sup>. Incluso han sido descritos casos que responden sólo a determinados preparados de magnesio oral<sup>7</sup>. No obstante, el éxito a largo plazo vendrá dado por el manejo de la causa desencadenante de la hipomagnesemia; en nuestra paciente, la baja ingesta acompañada de diarrea y la presencia de una ileostomía. El principal problema es la diarrea, que produce una disminución de la absorción de nutrientes y una pérdida de los mismos por el tubo digestivo. Debe ser tratada tanto con ajuste de la dieta como con el uso de fármacos que van desde los inhibidores de la bomba de protones hasta el octreótido. La alimentación debe realizarse en pequeñas tomas, usando carbohidratos complejos y fibra soluble<sup>8</sup>. La normalización del tránsito y el aumento de la consistencia fecal favorecerá la absorción de magnesio, evitando la necesidad de su administración endovenosa e, incluso, pudiendo obviar los suplementos orales o necesitando sólo dosis bajas de los mismos. Este último punto es importante, puesto que el magnesio administrado por vía oral puede, a su vez, favorecer la aparición de diarrea, siendo uno de sus efectos se-

cundarios más frecuentes. Hay que destacar la utilidad del PICC en el caso presentado, dado que era necesario el aporte intravenoso de magnesio y un adecuado control hidroelectrolítico, máxime cuando el agotamiento vascular era importante<sup>9,10</sup>.

Nuestro caso pone de manifiesto la importancia del déficit selectivo de magnesio, que se asocia a menudo con múltiples alteraciones bioquímicas, tales como hipokaliemia, hipocalcemia e hiponatremia. Es de destacar la rápida corrección de todas las alteraciones hidroelectrolíticas mediante aporte oral, salvo el magnesio, que se administró por vía intravenosa y con suplementación oral tras normalizar los niveles plasmáticos, controlar el débito por la ileostomía, y la mejoría del estado anímico y la hiporexia.

En conclusión, el déficit de magnesio debe ser sospechado en pacientes con alteraciones iónicas, especialmente hipocalcemia, sobre todo cuando son refractarias a tratamiento y en aquellos pacientes con una patología de base que favorezca su aparición, como puede ser un SIC. Si el déficit es severo, su suplementación debe ser intravenosa para facilitar el restablecimiento de los niveles normales de los iones, evitando la diarrea y la mala tolerancia de dosis elevadas de magnesio oral.

## Referencias

1. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-52.



2. Martin KJ, González EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2291-5.
3. Assadi F. Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 13-9.
4. Miranda SC, Ribeiro ML, Ferriolli E, Marchini JS. Hypomagnesemia in short bowel syndrome patients. *Sao Paulo Med J* 2000; 118: 169-72.
5. Sato Y, Yonekura Y, Tsukamoto T, Kakita H, Tateishi Y, Komiya T y cols. A case of hypomagnesemia linked to refractory hypokalemia and hypocalcemia with short bowel syndrome. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2012; 54: 1197-202.
6. Fukumoto S, Matsumoto T, Tanaka Y, Harada S, Ogata E. Renal magnesium wasting in a patient with short bowel syndrome with magnesium deficiency: effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1301-4.
7. Yokota K, Kato M, Lister F, Ii H, Hayakawa T, Kikuta T y cols. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 506S-509S.
8. Rodrigues G, Seetharam P. Short bowel syndrome: A review of management options. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 229-35.
9. Botella-Carretero JI, Carrero C, Guerra E, Valbuena B, Arrieta F, Calañas A y cols. Role of peripherally inserted central catheters in home parenteral nutrition: a 5-year prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 544-9.
10. Arenas J, Rivera Irigoien R, Abilés J, Moreno Martínez F, Faus V. Hipomagnesemia severa en paciente con ileostomía de alto débito. *Nutr Hosp* 2012; 27: 310-3.



**Caso clínico**

# **Fístula gastrocólica como complicación de gastrostomía percutánea de alimentación; a propósito de tres casos y revisión de la literatura**

Ignacio Jiménez Varo, Noelia Gros Herguido, Juana Parejo Campos, Dolores Tatay Domínguez, José Luis Pereira Cunill, Pilar Serrano Aguayo, María Socas Macías<sup>1</sup> y Pedro Pablo García-Luna

*Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Unidad de Gestión Clínica Endocrinología y Nutrición. Sevilla. España. <sup>1</sup>Unidad de Cirugía Laparoscópica, Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

**Resumen**

**Introducción:** La gastrostomía percutánea es el procedimiento de elección para proporcionar acceso enteral en pacientes que requieren soporte nutricional por esta vía a largo plazo, relegando a la gastrostomía quirúrgica.

**Material y métodos:** Presentamos tres pacientes con indicación de gastrostomía percutánea para soporte nutricional. En dos casos se realizó la gastrostomía mediante endoscopia y en otro mediante radiología intervencionista.

**Resultados:** Durante la realización de las gastrostomías no se detectaron incidencias clínicas, pero al intentar recambio de las sondas de gastrostomía, se evidenció la presencia de fístula gastrocólica que, ocasionaba imposibilidad del recambio en un caso, o cuadro de dolor abdominal y diarrea en los otros dos casos.

**Discusión:** Pese a ser una técnica segura, la gastrostomía percutánea debe realizarse con una correcta selección de los pacientes para minimizar posibles complicaciones que puedan acontecer, como fístula gastrocólica, recomendando en casos dudosos la realización de prueba de imagen tipo TC (tomografía computerizada).

(Nutr Hosp. 2014;29:460-463)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7073**

**Palabras clave:** Fístula gastrocólica. Nutrición enteral. Complicaciones gastrostomía percutánea.

## **GASTROCOLIC FISTULA AS A COMPLICATION OF PERCUTANEOUS FEEDING GASTROSTOMY, DESCRIPTION OF THREE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE**

**Abstract**

**Introduction:** Percutaneous gastrostomy, is the procedure of choice to provide enteral access in patients requiring nutritional support in this way in the long run, relegating the surgical gastrostomy.

**Material and methods:** We present three patients requiring percutaneous gastrostomy for nutritional support. In two cases was performed endoscopic gastrostomy and another one using interventional radiology.

**Results:** While performing percutaneous gastrostomy clinical incidents were not detected, but when trying the replacement of gastrostomy tubes, showed the presence of gastrocolic fistula that caused failure or turnover in one case, or abdominal pain and diarrhea in the two other cases.

**Discussion:** Despite being a safe technique, should be done a proper patient selection in order to minimize the potential complications that may occur, as gastrocolic fistula, recommending in doubtful cases test of image such CT (computerized Tomography).

(Nutr Hosp. 2014;29:460-463)

**DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7073**

**Key words:** Gastrocolic fistula. Enteral nutrition. Percutaneous gastrostomy complications.

**Correspondencia:** Ignacio Jiménez Varo.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Reyes Católicos, 19 - 5º.  
Sevilla. España.  
E-mail: ignaciojimenez85@hotmail.com

Recibido: 24-X-2013.  
Aceptado: 12-XI-2013.

## Abreviaturas

TC: Tomografía Axial.  
CT: Computerized Tomography.  
GEP: Gastrostomía Endoscópica Percutánea.  
GRP: Gastrostomía Radiológica Percutánea.  
SNG: Sonda Nasogástrica.  
Kg: Kilogramos.

## Introducción

Desde que en 1980 Gauderer y Ponsky<sup>1</sup> realizaran por primera vez la descripción de la realización de Gastrostomía Endoscópica Percutánea (GEP) y en 1985 Ho y cols.<sup>2</sup> hicieron la primera Gastrostomía Radiológica Percutánea (GRP), el uso de las gastrostomías percutáneas se ha generalizado como técnica de elección para obtener un acceso enteral a largo plazo, desplazando a la gastrostomía quirúrgica, asociándose las primeras a menor morbilidad, y coste, junto a la no necesidad de anestesia general para su realización, en la mayoría de los casos.

Presentamos tres casos clínicos con indicación de realización de gastrostomía percutánea para administración de nutrición enteral, dos de ellos mediante técnica endoscópica y uno mediante técnica radiológica.

## Material y métodos

### Caso 1

Varón de 44 años, diagnosticado de Enfermedad de Huntington, con deterioro cognitivo severo, disfagia neurogénica, broncoaspiraciones y desnutrición, motivo por el que se realiza GEP para nutrición enteral domiciliaria. Durante el procedimiento, por imposibilidad de obtener un punto de contacto entre estómago y pared abdominal por transiluminación y digitopresión, se añadió la asistencia de laparoscopia para concluir el procedimiento de inserción de la sonda de gastrostomía.

### Caso 2

Mujer de 58 años con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick con disfagia orofaríngea, episodios de broncoaspiración y desnutrición calórico-proteica secundaria. Se inició nutrición enteral, a través de sonda nasogástrica (SNG), realizándose posteriormente GEP ante la necesidad de nutrición enteral permanente.

### Caso 3

Varón de 73 años diagnosticado de carcinoma epidermoide infiltrante de orofaringe G1, cT4b cN2, en

tratamiento con quimioterapia y radioterapia hasta hacía 3 meses.

Presentó disfagia secundaria a la radioterapia tanto a sólidos como a líquidos, con pérdida ponderal de 10 kilogramos (kg) en dos meses. Recibió nutrición enteral a través de SNG durante dos años, y finalmente se programó la realización de GEP. Durante la realización de la endoscopia oral, se produjo sangrado al dilatar una estenosis en porción esofágica superior, por lo que se desistió de proseguir el procedimiento y se recurrió a la GRP, que se llevó a cabo sin incidencias.

## Resultados

### Caso 1

Al año de la GEP, fue imposible el recambio de la sonda de gastrostomía, por lo que se practicó una Tomografía Computerizada (TC) de abdomen con contraste en la que se objetivó colon trasverso interpuesto entre estómago y pared abdominal, evidenciándose una fístula gastrocólica.

Mediante cirugía laparoscópica se retiró la sonda de gastrostomía, se cerraron orificios de colon y estómago, y se completó gastrostomía mediante técnica de Janeway (Fig. 1).

### Caso 2

Al año, durante el recambio endoscópico de la sonda de gastrostomía, se objetivó salida de contenido fecaloideo a través de orificio de gastrostomía. Ante la sospecha de presencia de fístula gastrocólica se realizó una TC de abdomen con contraste que puso de mani-



Fig. 1.—Migración sonda de gastrostomía colon trasverso interpuesto entre pared abdominal y estómago.

fiesto severa dilatación de marco cólico hasta rectosigma con abundantes restos fecaloideos, sin imágenes de neumoperitoneo.

Mediante cirugía laparoscópica se retiró la sonda de gastrostomía, se cerraron orificios de colon y estómago, y se completó gastrostomía mediante técnica de J-*neway*.

### Caso 3

Durante la realización de la endoscopia oral, se produjo sangrado al dilatar una estenosis en porción esofágica superior, por lo que se desistió y se recurrió a GRP, que se llevó a cabo sin incidencias.

Diez meses después, tras recambio de la sonda de gastrostomía, presentó dolor abdominal difuso tipo cólico y episodios de diarrea que describía de características similares a la fórmula enteral. Una TC de abdomen con contraste evidenció la presencia del extremo distal de la sonda de gastrostomía en el interior de la luz del segmento distal del colon trasverso, con discreta distensión y neumatización del mismo (Fig. 2).

Mediante cirugía laparoscópica se retiró la sonda de gastrostomía, se cerraron orificios de colon y estómago, y se completó gastrostomía mediante técnica de J-*neway*.

En la actualidad, recibe nutrición enteral por la gastrostomía sin complicaciones.

### Discusión

La gastrostomía percutánea, pese a ser una técnica considerada segura, no está exenta de posibles complicaciones, inmediatas o a largo plazo, con una incidencia de las mismas descrita en la literatura inferior al 17% de manera global y mortalidad inferior al 1%<sup>3</sup>.

Para reducir al máximo su aparición, se hace imprescindible una correcta selección de los pacientes que puedan beneficiarse de este tipo de acceso enteral<sup>4</sup>. La

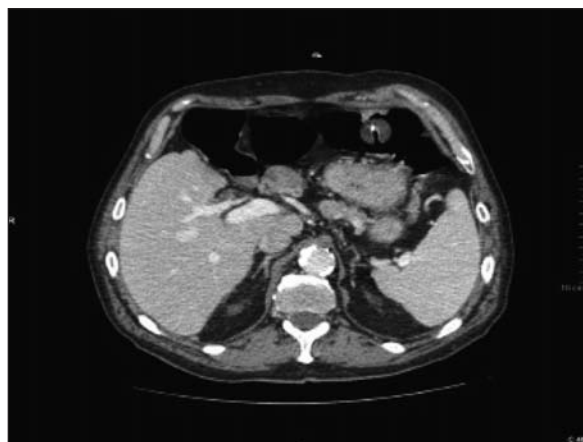


Fig. 2.—TAC de abdomen que evidencia la presencia de extremo distal de gastrostomía en región distal colon trasverso.

indicación principal de realización de gastrostomía para soporte nutricional se encuentra en pacientes que presentan dificultad extrema o imposibilidad en la deglución, siempre y cuando exista la presencia de tracto gastrointestinal accesible y funcionando, que precisen nutrición enteral por un tiempo superior a 4-6 semanas. Las principales indicaciones se encuentran en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, demencia, miastenia gravis y traumatismo craneoencefálico grave entre otros, que originan disfagia neurógena, así como en pacientes afectados de neoplasias de cabeza y cuello candidatos a tratamiento quimioterápico o radioterápico posterior, o con cualquier lesión en cavidad oral, faringe, laringe y esófago que provoque disfagia mecánica. Con el paso de los años se han incluido más indicaciones, entre las que se encuentran grandes quemados, enfermedad de Crohn, parapléjicos, hiperémesis gravídica, etc<sup>5,6</sup>.

La presencia de fístula gastrocólica ha sido descrita en trabajos anteriores, con una incidencia estimada en torno al 1,3% en población pediátrica, rebajándose al 0,5% en adultos<sup>7,8</sup>, principalmente con la realización de la técnica mediante endoscopia, siendo excepcional tras el empleo de técnica radiológica.

Las causas que se postulan como posibles para la aparición de la misma son, la interposición inadvertida del colon durante la realización de gastrostomía y el desplazamiento de la sonda que finalmente ocasione la fístula<sup>9</sup>.

Clínicamente, en la mayoría de las ocasiones (como ocurre en los tres casos clínicos presentados) pasa desapercibida hasta el momento del recambio de la sonda de gastrostomía, objetivando la imposibilidad de realización de dicho recambio y/o salida de material fecaloideo por la sonda durante su manipulación, mientras que la aparición de síntomas tales como dolor abdominal tipo cólico, diarrea, se presentan con una frecuencia menor<sup>9-11</sup>.

Para llegar al diagnóstico, la prueba complementaria de elección es la TC de abdomen con contraste, que pone de manifiesto la presencia del extremo interno de la sonda de gastrostomía en la luz del colon, siendo el trayecto fistuloso más difícil de visualizar<sup>12</sup>.

Ante el hallazgo de fístula gastrocólica, el tratamiento que ofrece mejores beneficios es el quirúrgico<sup>13,14</sup>, y en nuestra serie se pudo realizar mediante cirugía laparoscópica que minimiza los riesgos perioperatorios asociados a la gastrostomía quirúrgica clásica<sup>15</sup>.

Resulta fundamental la prevención de ésta y otras complicaciones mediante una adecuada selección de los pacientes candidatos a realización de gastrostomía de alimentación, incluso propugnamos la realización de técnicas de imagen de manera rutinaria para descartar la presencia de asas de colon interpuestas previa a la realización de la gastrostomía percutánea. Aunque la fístula gastrocólica es poco frecuente, nos parece necesario tenerla en cuenta, tanto antes de la realización de la GEP y/o GRP, como en el momento del primer recambio de la gastrostomía.

## Referencias

1. Gauderer MW, Ponsky JL e Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-5.
2. Ho CS, Gray RR, Goldfinger M, Rosen IE y McPherson R. Percutaneous gastrostomy for enteral feeding. *Radiology* 1985; 156: 349-51.
3. Pereira JL, Velloso A, JParejo J, Serrano P, Fraile J, Garrido M, Pizarro\* A, Romero H, García-Luna PP. La gastrostomía y gastroeyunostomía endoscópica percutánea. Experiencia y su papel en la Nutrición Enteral Domiciliaria. *Nutricion Hospitalaria* 1998; 13: 50-6.
4. Miguelena Bobadilla JM<sup>a</sup>, Gil Albiol M, Escartín Valderrama J, Barranco Domínguez JJ. Gastrostomía quirúrgica mínimamente invasiva. *Nutr Hosp* 2003; 18: 264-8.
5. Pereira Cunill JL, García-Luna PP. Gastrostomía endoscópica percutánea. *Medicina Clínica* 1998; 110: 498-500.
6. Serrano P, Velloso A, García-Luna PP, Pereira JL, Fernández Z, Ductor MJ y cols. Enteral nutrition by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy in severe hyperemesis gravidarum: a report of two cases. *Clinical Nutrition* 1998; 17: 135-9.
7. Rodríguez Ortega P, Calañas Continente A, Molina Puertas MJ, Gutiérrez Alcántara C, Benito López P, Lavado Hernández R. Gastrostomía Endoscópica Percutánea: 7 años de experiencia en nutrición enteral a largo plazo. Seguimiento Clínico. *Nutr Hosp* 2011; 26: 399-401.
8. Ruiz Ruiz JM, Rando Muñoz JF, Salva Villar P, Lamarca Hurtado JC, Sánchez Molinero M<sup>a</sup>D, Sanjurjo Molezun E y cols. Fístula gastrocolocutánea: una infrecuente complicación de la gastrostomía endoscópica percutánea. *Nutr Hosp* 2012; 27: 306-9.
9. Carrasco M, Arrieta F, Alpañes M, Paniagua A, Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Zamarron I y cols. Complicaciones de la nutrición enteral a través de gastrostomía: a propósito de un caso. *Nutr Hosp* 2009; 24: 751-62.
10. Friedmann R, Feldman H, Sonnenblick M. Misplacement of percutaneously inserted gastrostomy tube into the colon: report of 6 cases and review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 469-76.
11. Shiro Y, Masaru A, Yukiomi N, Junva S, Junichi M, Masashi Y. Investigation and prediction of enteral nutrition problems after percutaneous endoscopic gastrostomy. *World J Gastroenterol* 2008; 15: 1367-72.
12. 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): E112-113.
13. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kwon SO. Endoscopic management of colocutaneous fistula after percutaneous endoscopic gastrostomy (case report). *Endoscopy* 2002. pp. 34-340.
14. Berger SA, Zarling EJ. Colocutaneous fistula following migration of PEG tube. *Gastrointest endosc* 1991; 37: 86-8.
15. Tous Romero MC, Alarcón del Agua I, Parejo Campos J, Oliva Rodríguez R, Serrano Aguayo P, Hisnard Cadet Dussort JM y cols. Comparación entre dos tipos de gastrostomías quirúrgicas, abierta y laparoscópica, en nutrición enteral domiciliaria. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27: 1304-8.





---

# NOTAS

# Nutrición Hospitalaria

[www.senpe.com](http://www.senpe.com)